



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 213/74, 213/84, 233/88, 215/38, 401/04, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 295/18, 295/22, 243/08, 243/06, A61K 31/415, 31/47, 31/55, 31/495, 31/54	A1	(11) 国際公開番号 WO00/17163 (43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05149 (22) 国際出願日 1999年9月21日(21.09.99) (30) 優先権データ 特願平10/267508 1998年9月22日(22.09.98) JP 特願平11/155398 1999年6月2日(02.06.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 谷口伸明(TANIGUCHI, Nobuaki)(JP/JP) 木野山功(KINOYAMA, Isao)(JP/JP) 上久保隆(KAMIKUBO, Takashi)(JP/JP) 豊島 啓(TOYOSHIMA, Akira)(JP/JP) 三水清寛(SAMIZU, Kiyohiro)(JP/JP) 河南英次(KAWAMINAMI, Eiji)(JP/JP) 今村雅一(IMAMURA, Masakazu)(JP/JP) 森友博幸(MORITOMO, Hiroyuki)(JP/JP) 松久 彰(MATSUHISA, Akira)(JP/JP) 平野祐明(HIRANO, Masaaki)(JP/JP)		宮寄洋二(MIYAZAKI, Yoji)(JP/JP) 野澤栄典(NOZAWA, Eisuke)(JP/JP) 岡田 稔(OKADA, Minoru)(JP/JP) 神徳 宏(KOUTOKU, Hiroshi)(JP/JP) 太田光昭(OHTA, Mitsuaki)(JP/JP) 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: CYANOPHENYL DERIVATIVES (54) 発明の名称 シアノフェニル誘導体 (57) Abstract Novel piperazino-substituted cyanophenyl derivatives in which a substituted carbamoyl or sulfamoyl group bearing an optionally substituted aryl or heterocyclic group or the like is bonded to the nitrogen atom constituting the piperazine ring. These derivatives exhibit antiandrogen activities and are therefore useful in the prevention or treatment of prostatic cancer, prostatic hypertrophy and so forth.		

本願は、置換基を有していてもよいアリール又はヘテロ環等を有する置換カルバモイル又は置換スルファモイル基がピペラジン環上の窒素原子に結合したピペラジノ置換新規シアノフェニル誘導体に関する。本願化合物は抗アンドロゲン作用を有し、前立腺癌、前立腺肥大症等の予防又は治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

シアノフェニル誘導体

技術分野

本発明は、医薬、殊に抗アンドロゲン薬として有用な、新規シアノフェニル誘導体及びその塩並びに医薬組成物に関する。

背景の技術

ステロイドホルモン的一种であるアンドロゲンは精巣や副腎皮質から分泌され、男性ホルモン作用を引き起こす。アンドロゲンは標的細胞内に取り込まれて、アンドロゲン受容体に作用し、アンドロゲンが結合した該受容体は2量体を形成する。次いでこの2量体がDNA上のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合してm-RNAの合成を促進し、アンドロゲン作用を司るタンパクを誘導する事により、生体内で種々の作用を発現させる(Prostate Suppl.,6,1996, 45-51, Trends in Endocrinology and Metabolism, 1998, 9(8), 317-324)。

アンドロゲンが増悪因子となる疾患には、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等が挙げられる。よって、これらアンドロゲンが関与する疾患の治療には、抗アンドロゲン剤が使用されている。

現在臨床で用いられている抗アンドロゲン剤としては、基質類似のステロイド骨格を有する化合物と、非ステロイド骨格を有する化合物が知られている。前者としてクロルマジノンアセテート等が知られているが、これらの化合物は、構造類似の他のステロイドとの作用分離が十分でないため、血中ホルモンレベルの変動をきたし、リビドーの低下等重大な副作用を生じる事が知られている(Jpn.J.Clin.Oncol., 1993, 23(3), 178-185)。

一方非ステロイド骨格を有する化合物として、フルタミド(特開昭 49-81332)、ピカルタミド(GB 8221421, WO 95/19770)等のアシルアニリド誘導体が公知であるが、これらは抗アンドロゲン作用が十分でない。そのため前立腺ガンの治療においてはLH-RHアゴニストとの併用療法が一般的である(Nipponrinsho, 1998, 56(8), 2124-2128)。

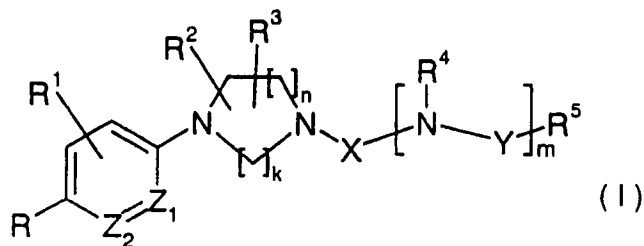
ピペラジノシアノフェニル骨格を有する化合物としては WO95/25443 にオキシトシン及びバソプレシン受容体拮抗作用を有する物質が、WO96/02525 号に 5HT レセプター拮抗作用を示す物質が、DE 4234295 には細胞間相互作用阻害剤として、WO97/2245 には細胞接着阻害剤の製造中間体として、WO98/00402 及び WO98/21648 には抗癌作用を有する物質が開示されているが、抗アンドロゲン作用については何ら開示も示唆もされていない。

発明の開示

本発明の目的は、強力な抗アンドロゲン作用を有する新規シアノフェニル誘導体及びその塩を提供すること、更にはこれらを含む医薬を提供することである。

本発明者らは、既存の抗アンドロゲン剤に付随する上述の問題点を解決するべく鋭意研究を行ったところ、意外にも置換カルバモイル又は置換スルファモイル基が結合した新規シアノフェニル誘導体が強い抗アンドロゲン作用を有し、良好な経口活性を有する事を見出し本発明を完成させるに至った。

即ち、本発明は下記一般式 (I) で示されるシアノフェニル誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R : シアノ又はニトロ基

R¹ : 水素原子, ハロゲン原子, シアノ, ハロゲン低級アルキル, ニトロ, カルボキシル, 低級アルキル, R⁶-A-, R⁷-S(O)_p-, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

R², R³, R⁴ : 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, 1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基
なお, R², R³は環上の任意の炭素原子に結合する。

R⁵ : 低級アルキル, アリール-低級アルキル-O-, カルボキシル, 低級アル

キル-O-C(=O)-, 低級アルキル基で1又は2置換されていてもよいアミド, 又は置換基を有していてもよいアリール, ヘテロ環, 若しくはシクロアルキル基, 若しくは $N(R^{13})R^{14}$ -低級アルキル-O-

但し, $m=1$ のとき, R^4 と R^5 が一体となって他のヘテロ原子を有していてもよい5又は6員ヘテロ環を形成しても良い

R^6 : ハロゲン低級アルキル, アリール, 又は, $N(R^9)R^{10}$, OH若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキル

R^7 : 低級アルキル, アリール, 又は $N(R^{11})R^{12}$ -

$R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$: 水素, 低級アルキル,
又はアリール

但し, R^6 及び R^8, R^9 及び R^{10} , 又は R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素シクロアルキルを形成することができる

k 又は n : 1, 2 又は 3

m : 0 又は 1

p : 0, 1 又は 2

A: 酸素原子, 又は NR^8

$X = -C(=O)-, -C(=S)-$, 又は $-S(O)_2-$ 基

Y: 結合, 低級アルキレン, $-C(=O)-$, 又は $-S(O)_2-$ 基

但し, R^5 が低級アルキル基のときは, Y は低級アルキレン以外の基を示す。

Z_1 又は Z_2 : 同一又は異なってCH又は窒素原子

但し, R^1 が水素原子のときは, R^2, R^3 の少なくとも一方は低級アルキルである。)

好ましくは, R がシアノ基である請求の範囲第1項記載のシアノフェニル誘導体又はその塩;

好ましくは, R^1 がハロゲン原子, シアノ, ハロゲン低級アルキル, ニトロ又は低級アルキル-O-; R^2, R^3 : 少なくとも一方は低級アルキル基; R^4 : 水素原子, 低級アルキル基; R^5 : 置換基を有していてもよいアリール, ヘテロ環, 若しくはシクロアルキル基; k は 2, n は 1; m は 1, X は $-C(=O)-$ 基; Y は結合; Z_1 又は Z_2 は共にCHを意味する請求の範囲第1項記載のシアノフェニル誘導体又はそ

の塩；

更に好ましくは、 R^5 の置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基の置換基が、ハロゲン原子、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、低級アルキル- O -, 低級アルキル- S -, 低級アルキル- $S(O)$ -, 低級アルキル- $S(O)_2$ -, 1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、ハロゲン低級アルキル- O -, シアノ、ニトロ、オキソ(=O), 低級アルキル- $C(=O)$ -, アリール- $C(=O)$ -, 1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル- $C(=O)$ -若しくは低級アルキル- $O-C(=O)$ -で置換されていてもよいアミノ、アリール- O -, アミノ- O -, 低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシル、低級アルキル- $O-C(=O)$ -, ヘテロ環又はOH基からなる群から選択される基である請求の範囲第1又は2項記載のシアノフェニル誘導体；

最も好ましくは、(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-N-(2-アミノ-4-ピリミジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド；(2R, 5S)-N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドから選択される化合物又はその塩；

また、本発明の別の目的として、一般式(1)のシアノフェニル誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物；

好ましくは一般式(1)のシアノフェニル誘導体又はその塩を有効成分とする抗アンドロゲン剤；

更に好ましくは、一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするアンドロゲンが増悪因子となる疾患の治療剤であり、アンドロゲンが増悪因子となる疾患としては、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化

症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏である。

最も好ましくは、一般式(1)で示されるシアノフェニル誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする前立腺癌、前立腺肥大症の治療のための医薬組成物である。

一般式(1)で示される化合物について更に説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

R^2 又は R^3 は、窒素原子2個を含む飽和環上の任意の同一又は異なった炭素原子に結合する。

置換基を有していてもよいアリール、ヘテロ環、若しくはシクロアルキル基は、環上に1乃至3個の置換基を有していてもよく、好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキル、低級アルキル- O -, 低級アルキル-S-, 低級アルキル-S($=O$)-, 低級アルキル-S(O)₂-, 1又は2個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、ハロゲノ低級アルキル- O -, シアノ、ニトロ、オキソ($=O$)、低級アルキル-C($=O$)-, アリール-C($=O$)-, 1又は2個の低級アルキル若しくは低級アルキル-C($=O$)-若しくは低級アルキル- O -C($=O$)-で置換されていてもよいアミノ、アリール- O -, アミノ- O -, 低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシル、低級アルキル- O -C($=O$)-, 置換基を有していてもよいヘテロ環又はOH基である。

「低級アルキル」は直鎖状または分岐状の炭素数1~6の低級アルキル基が好ましく、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどがあげられる。

置換基を有してもよい低級アルキル基- O -の置換基は、アリール基等の置換基が挙げられる。

「低級アルキレン」は直鎖状または分岐状の炭素数1~6の低級アルキレン基が好ましく、たとえばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、好ましくは炭素数1~3のアルキレンである。

「アリール」は炭素数6~12の芳香族炭素水素基が好ましく、たとえばフェニル、

α -ナフチル, β -ナフチル, ビフェニリルなどがあげられる。更には, 炭素数 6-10 のものが好ましい。

「ハロゲン原子」としてはたとえば, フッ素, 塩素, 臭素又はヨウ素原子などがあげられる。

「ハロゲン低級アルキル」の低級アルキル基は上記の C_{1-6} アルキル基が好ましく, ハロゲン C_{1-6} アルキル基としてはたとえば, フルオロメチル, ジフルオロメチル, トリフルオロメチル, クロロメチル, ジクロロメチル, トリクロロメチル, 2-フルオロエチル, 2, 2-ジフルオロエチル, 2, 2, 2-トリフルオロエチル, 2-クロロエチル, 2, 2-ジクロロエチル, 2, 2, 2-トリクロロエチル, 2-ブロモエチル, 2-ヨードエチルなどがあげられ, トリフルオロメチルが好ましい。

「シクロアルキル基」は炭素数 3~10 からなる 3~8 員脂環状炭化水素基が好ましく, たとえばシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル, シクロオクチルなどがあげられる。

「ヘテロ環」とは, 窒素原子, 酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子 1 乃至 4 個を含む 5 又は 6 員ヘテロアリアル基或いは飽和ヘテロ環, または, ベンゼン環や他のヘテロ環と縮合した 2 環系ヘテロアリアル基, を意味し, 該ヘテロアリアル基としては, ピロール, イミダゾール, ピラゾール, ピリジン, ピラジン, ピリミジン, ピリダジン, トリアゾール, チオフェン, チオピラン, フラン, ピラン, ジオキサラン, チアゾール, イソチアゾール, チアジアゾール, チアジン, オキサゾール, イソキサゾール, オキサジアゾール, フラザン, ジオキサゾール, オキサジン, オキサジアジン, ジオキサジン等が挙げられ, 飽和ヘテロ環としては, ピロリジニル基, ピペリジニル基, ピペラジニル基, モルホルリル基, チオモルホルリル基等が挙げられ, 縮合したヘテロアリアル基としてはインドール, イソインドール, インダゾール, キノリン, キナゾリン, キノキサリン, イソキノリン, ベンゾイミダゾール, ベンゾチオフェン, ベンゾチアゾール, ベンゾフラン, ベンゾフラザン, イミダゾピリジン, イミダゾピラジン, ピリドピリジン, フタラジン, ナフチリジン, インドリジン, プリン, キノリジン, シンノリン, イソクマリン, クロマン等が挙げられる。好ましくは, ピリジン, ピリミジン, チオフェン, フラン等の窒素原子, 酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子 1 乃至 2 個を含む 5 又は 6 員ヘテロアリアル基である。

「 $m=1$ のとき, R^4 と R^5 が一体となって他のヘテロ原子を有していてもよい 5 又

は6員ヘテロ環を形成しても良い」とは、 R^4 が結合している窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含む5又は6員ヘテロアリール基或いは飽和ヘテロ環を意味し、オキソ基等の置換基を有していてもよい。具体的には該ヘテロアリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール等が、飽和ヘテロ環としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリル基、チオモルホリル、1, 4-ジアゼパン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、1, 4-オキサゼパン基等が挙げられる。好ましくは R^4 が結合している窒素原子の他に、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1個を含む5又は6員飽和ヘテロ環であり、更に好ましくはチオモルホリノ基である。

「 R^6 及び R^8 、 R^9 及び R^{10} 、又は R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素シクロアルキル」とは、 R^6 及び R^8 、 R^9 及び R^{10} 、又は R^{13} 及び R^{14} が結合している窒素原子の他に、他のヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1個を含んでいてもよい5又は6員飽和ヘテロ環であり、オキソ基、低級アルキル、アリール等の置換基を1-2個有していてもよい。好ましくは、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン、チオモルホリノ基である。

本発明化合物において3級アミン又はスルフィドを有する化合物は当該窒素原子又は硫黄原子が適当な酸化段階にオキシド化されていてもよく、それらのオキシド化誘導体をすべて包含するものである。

本発明化合物(1)は、アミド結合に基づく幾何異性体が存在する。置換基の種類によっては、1個乃至複数個の炭素、窒素、硫黄等の不斉中心や軸不斉を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合を有するので、(Z)体、(E)体等や、さらにシクロヘキサン等に基づくシス体、トランス体等の幾何異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。

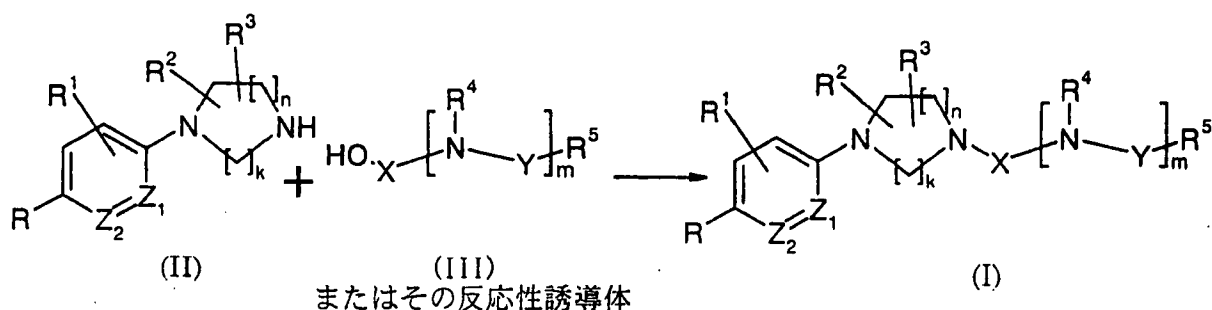
本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨードまたはベンジルクロリド等である。

更に、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

(製造法)

第一製法



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式(II)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(III)で示される化合物又はその反応性誘導体とを反応させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物(I)を製造する方法である。

化合物(III)の反応性誘導体としては、カルボン酸のメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、などの通常のエステル、p-ニトロフェニルエステルなどのフェニルエステル、酸クロリド、酸ブロミドの如き酸ハライド、酸アジド、2,4-ジニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)な

どのN-ヒドロキシアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル、対称型酸無水物、アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や、トリフェニルホスフィンなどの有機燐化合物とN-ブロモスクシンイミド等の活性化剤の組み合わせで得られる燐酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物、スルホニルクロリド、イソシアナートが挙げられる。

またカルボン酸を遊離酸で反応させるとき、又は活性エステルを単離せずに反応させる時など、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)等の縮合剤を使用するのが好適である。

特に本発明においては酸クロリド法、活性エステル化剤との共存下に反応させる方法、イソシアナート及びチオイソシアナートとの縮合反応が有利である。

尚、イソシアナートは、カルボン酸、アミド、酸ヒドラジド等のカルボン酸誘導体から既知の転移反応を利用することにより合成することが出来る。カルボン酸からイソシアナートに変換する際は、一旦酸クロリドや混合酸無水物等に変換した後アジ化ナトリウム等と反応させ、酸アジドを得、ついで加熱等によりイソシアナートへと変換する方法が有利である。またこの際ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等を使用すると一挙にイソシアナートへと変換が可能である。また、カルボン酸および(1)共存下にDPPAを作用させることにより(1)を得ることも可能である。一方、対応するアミン誘導体をホスゲン、またはホスゲン等価体と反応させ、イソシアナートとする事も可能である。このような等価体としてホスゲンダイマー、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールや、ジtert-ブチルジカーボナート(DIBOC)および4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)の組み合わせ等が挙げられる。またチオイソシアナートも、チオホスゲンやチオカルボニルジイミダゾール等を利用した公知の反応を利用することにより、合成可能である。

また、対応するアミン誘導体を、一旦フェニルカーボナートに代表される脱離基を有する活性な中間体に誘導した後、(11)と反応させる事により(1)を得ることもできる。

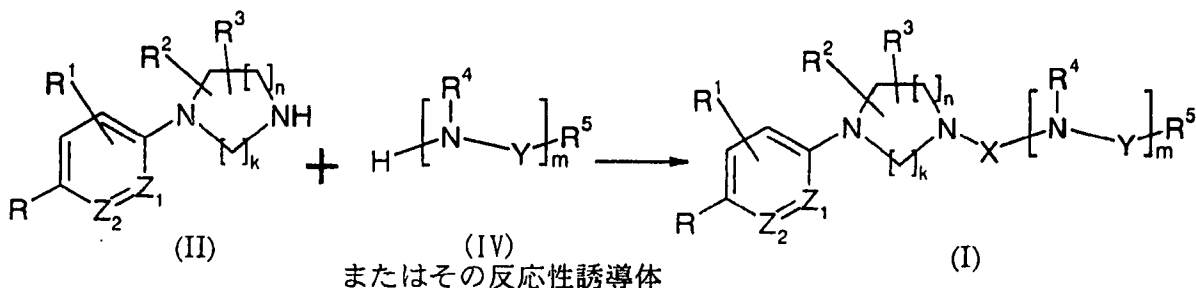
反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタ

ン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンやジメチルイミダゾリジノン等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

尚、反応に際して、置換アミン（ⅠⅠ）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）などの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。

この際分子内に存在する酸素原子、硫黄原子、窒素原子等は保護基と結合していることが望ましい場合があり、このような保護基としては Greene 及び Wuts 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第2版に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜使い分けることができる。

第二製法



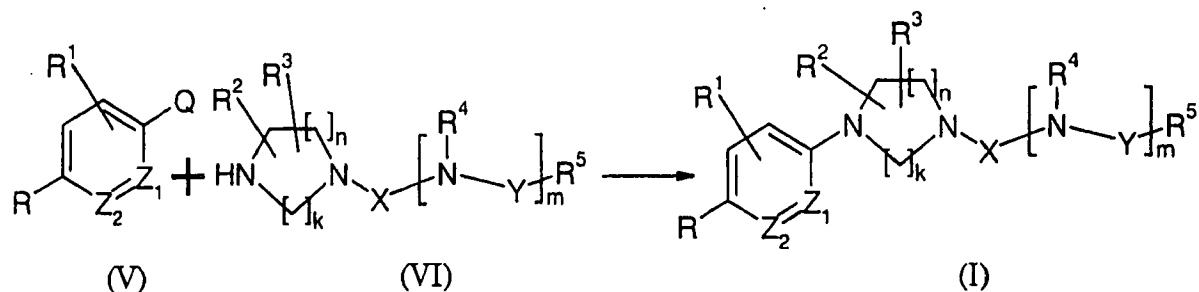
（式中の記号は、前記のとおりである。）

本製造法は、一般式（ⅠⅠ）で示される置換アミン又はその塩を、Xを有する、または等価な反応性化合物と反応させた後、一般式（ⅠⅤ）で示される化合物を作用させ、保護基を有するときは保護基を除去する事により本発明化合物（Ⅰ）を製造する方法である。

Xを有する、または等価な反応性化合物として、生成物が尿素誘導体の際は、ホスゲン、ホスゲンダイマー、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールまたは公知の等価体を使用可能である。生成物がスルファミド誘導体の場合には、スルファミドやスルフリルクロリド等の公知の試薬が使用可能である。

尚反応に際し、第一製法で示した条件が使用可能である。

第三製法

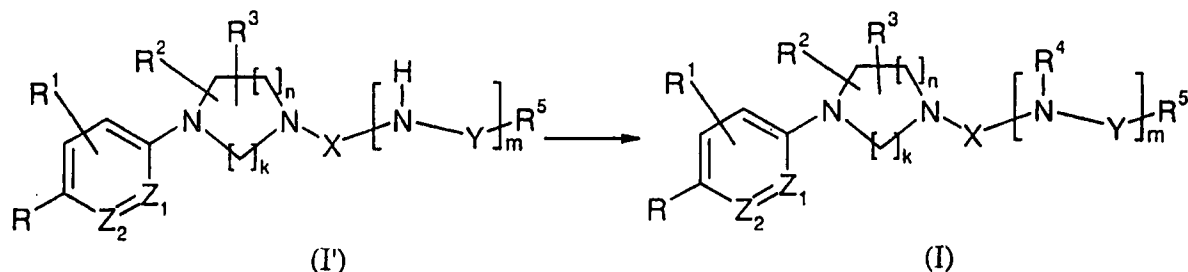


(式中、Qはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン、又はトリフルオロメタンスルホナート、ベンゼンスルホナート等の脱離基を表す。)

本製造法は、一般式(VI)で示される置換アミン又はその塩と、一般式(V)で示される化合物を反応させ、本発明化合物(I)を製造する方法である。

尚、反応に際して、置換アミン(VI)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMA P、ピコリン、ルチジン、1,8-ビストリメチルアミノナフタレン、DBUなどの有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンなどは溶媒とすることもできる。更に触媒として有機金属触媒を用いることも好適である。反応は使用する基質や条件によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、エタノール、メタノール等のアルコール性溶媒、アセトニトリル、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾリジノンやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

第四製法



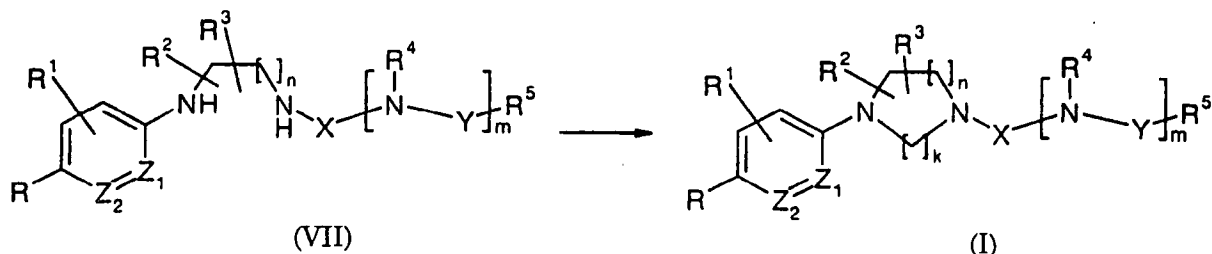
(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式 (I') : $R^4 = H$) で示される本発明化合物をアルキル化またはアシル化し、本発明化合物 (I) を製造する方法である。

本反応において、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ベンジルブロミドなどのハロゲン化アルキル、硫酸ジメチルなどの硫酸エステル、メタンスルホナート、メチルトリフルオロメタンスルホナートなどのスルホナート類のようなアルキル化剤が使用可能である。又はアセチルクロリドの様な酸クロリド、無水酢酸等の酸無水物の様なアシル化剤が使用される。この際トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、リチウムジイソプロピルアミン、ソジウムヘキサメチルジシラジド等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いてもよい。

反応は、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、DMFやN,N-ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。

第五製法



(式中の記号は、前記のとおりである。)

本製造法は、一般式 (VII) で示される化合物を環化させて、本発明化合物 (I) を製造する方法である。

本反応に置いて、アルデヒド又はケトン及びアセタール、ケタール、チオケタール等

のカルボニル等価体が環化に使用される。反応は一般に酸性条件又は塩基性条件が使用可能であり、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチルエステル等のエステル類、DMFやN,N-ジメチルアセトアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、又は室温乃至加熱下に行われる。中でも酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が特に好適である。

上記の製法に従って合成した、本発明化合物は、公知の反応を用いた官能基等の変換により、他の本発明化合物に変換可能であり、その一部を実施例に示した。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、その塩、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物(1)の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物や反応剤または反応条件を使用することにより選択的に合成するか、または異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当り0.01~50mg程度、非経口投与の場合成人1日当り0.001~5mg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用い

られる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【実施例】

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。なお、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

参考例 1 - 1

トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 1 g とトランス-2, 5-ジメチルピペラジン 2. 4 g を, DMF 30 ml に溶解し, 80℃にて一昼夜加熱した。反応溶液に水を加え, 酢酸エチルで抽出し, 無水硫酸ナトリウム上乾燥後, 減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, クロロホルム-メタノール (10 : 1, v/v) 溶出部より表題化合物 1. 3 g を得た。

参考例 1-1 と同様に, 参考例 1-2 乃至 1-17 を合成した。これらの構造及び物性値は表 1 乃至表 3 に示す。

参考例 2

t-ブチル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート の合成

氷冷下で DIBOC 10. 9 g のテトラヒドロフラン (THF) 溶液 15 ml を 2-メチルピペラジン 10 g の THF 溶液 150 ml に加えた。一夜攪拌後, 溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え, 酢酸エチルで抽出後, 有機層を洗浄乾燥し, 減圧下溶媒を留去する事により表題化合物 8. 94 g を黄色油状物質として得た。

参考例 3

t-ブチル 4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

参考例 2 で合成した t-ブチル-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 4. 46 g, 4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 6. 74 g, 及びジイソプロピルエチルアミン 7. 76 ml を DMF 50 ml 中, 100℃で 2 日間攪拌した。反応液を水で希釈し, 酢酸エチルで抽出後, 有機層を洗浄後乾燥し, 減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (3 : 1, v/v) を用いて溶出し, 表題化合物 5. 6 g を白色結晶として得た。

参考例 4

4-(2-メチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例 3 で合成した t-ブチル 4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 2. 85 g をトリフルオロ酢酸 50 ml 中, 0℃~室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し, 飽和重曹水で中

和後酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム－メタノール－28%アンモニア水（10：1：0.1，v/v/v）溶出部より、表題化合物5.6gを薄黄白色結晶として得た。

参考例2乃至4の物性値は表4に示す。

参考例5-1

4-（4-ベンジル-2-エチル-3-オキソピペラジン-1-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

ジイソプロピルアミン0.94mlを無水THF10mlに溶解し、-20℃で1.47Mのブチリチウム/ヘキサン溶液4.5mlを加え、10分間攪拌した後-78℃に冷却した。参考例1-15で合成した4-（4-ベンジル-3-オキソピペラジン-1-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル2gの無水THF溶液20mlを滴下し、20分間攪拌後、ヨウ化エチル0.67mlを加えた。-10℃まで昇温させた後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄した後乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（1：1，v/v）溶出部より、表題化合物1.5gを白色泡状物質として得た。

参考例5-1と同様に、参考例5-2及び5-3を合成した

参考例6-1

4-（4-ベンジル-2-エチルピペラジン-1-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例5-1で合成した4-（4-ベンジル-2-エチル-3-オキソピペラジン-1-イル）-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.47gの無水THF溶液30ml中に0℃にて1Mボラン-THF溶液5mlを滴下し、4時間攪拌した。メタノール10ml、1規定塩酸38mlを加え攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、飽和重曹水で中和後酢酸エチルで抽出し、有機層を洗浄後乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（5：1，v/v）溶出部より、表題化合物0.67gを黄色油状物質として

得た。

参考例 6-1 と同様に、参考例 6-2 及び 6-3 を合成した。

参考例 7-1

4-(2-エチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例 6-1 で合成した 4-(4-ベンジル-2-エチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 0.65 g および 10%パラジウムカーボン 65 mg をメタノール中、常圧水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、クロロホルム-メタノール-29%アンモニア水(10:1:0.1, v/v/v) 溶出部より、表題化合物 0.46 g を黄色油状物質として得た。

参考例 7-1 と同様に、参考例 7-2 及び 7-3 を合成した

参考例 5-1 乃至参考例 7-3 の構造及び物性値を表 5 に示す。

参考例 8

トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フタロニトリル

4-ヒドロキシフタロニトリル 1.52 g をアセトニトリル 30.0 ml に溶解し、トリエチルアミン 2.1 ml を加え、-10℃にて攪拌した。反応液に無水トリフルオロメタンスルホン酸 1.8 ml を加え、0℃にて 30 分攪拌した後、室温に昇温し、DMF 15 ml を加え 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をアセトニトリル 20 ml に溶解し、2,5-トランスジメチルピペラジン 2.30 g を加え、2 時間加熱還流し、室温にて一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル 100 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物を得た。

参考例 9-1

1-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(2-アミノ-2-メチルプロピルアミノ)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルをジクロロメタン60mlに溶解し、4-フルオロフェニルイソシアナート0.49mlを滴下し、室温にて1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ジクロロメタンにて洗浄後乾燥し、表題化合物1.30gを得た。

参考例9-1と同様に、以下の参考例9-2を合成した

1-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)ブチル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

参考例10

ベンジル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

2-メチルピペラジン4gをジクロロメタン40mlに溶解し、-78℃にてベンジルククロホルメート1.71gを滴下した。1時間攪拌後水を加え洗浄し、乾燥後溶媒を留去し、表題化合物2.0gを得た。

参考例11-1

(2S, 5R)-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

(+/-)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル10gをエタノール-水混合溶媒20mlに溶解し、(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸[(-)-DIBETA]6.6gを用いて分別再結晶を繰り返し塩を得た。この塩を5規定の水酸化ナトリウム溶液に加え、遊離した油状物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を留去して表題化合物2gを得た。

参考例11-2

(+)-ジベンゾイル-D-酒石酸を用いて参考例11-1と同様の操作により(2R, 5S)-トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリルを得た。

参考例12-1

(3S, 6R)-1-ベンジル-3, 6-ジメチルピペラジン-2, 5-ジオン

0℃に冷却したDCC 1.07gのジクロロメタン50ml溶液にN-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン0.98gを加え、5分間攪拌した。この溶液にN-ベンジル-D-アラニンメチルエステル1.0gのジクロロメタン10ml溶液を加え、室温にて2日間攪拌した。白色の沈殿物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、濾液を濃縮した。残渣を減圧下乾燥し、ジクロロメタン30mlを加え、0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸5mlを加え室温で3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過の後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサン-酢酸エチル(1:5, v/v)で精製し表題化合物10gを無色の油状物として得た。

参考例12-2

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン

(3S, 6R)-1-ベンジル-3, 6-ジメチルピペラジン-2, 5-ジオン
1.0gのTHF 30ml溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にてリチウムアルミニウムヒドリド0.57gを加え、加熱還流条件下一晩攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水1.0mlを滴下した後、10%水酸化ナトリウム水溶液1.0mlを滴下し、さらに水1.0mlを加え30分間攪拌した。沈殿物を濾別し酢酸エチルで洗浄後、濾液を10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過の後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(25:1:0.1, v/v/v)溶出部より表題化合物0.75gを黄色の油状物として得た。

参考例12-3

(2S, 5R)-4-(4-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

(2R, 5S)-1-ベンジル-2, 5-ジメチルピペラジン0.63gのピリジン15ml溶液に4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル0.7gを加え、90℃で2日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル(9:2, v/v)より表題化合物を白色の固体として得た。

参考例 1 2 - 4

(2 S, 5 R) - 4 - (2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル

(2 S, 5 R) - 4 - (4 - ベンジル - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリル 0.31 g のジクロロエタン 20 ml 溶液に 1-クロロエチル クロロホルメート 0.92 ml を加え, 加熱還流条件下 2 日攪拌した。反応液を濃縮し, メタノール 20 ml を加え加熱還流条件下 1 日攪拌した。反応液を濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム - メタノール(9 : 1, v/v)で精製し, 表題化合物 0.19 g を黄色油状物として得た。

本化合物の比旋光度及び光学活性 HPLC カラム(ダイセル化学工業, CHIRALCEL OD-H)での保持時間は, 参考例 1 1 - 1 の(-)-DIBETA を用いて分割した化合物に一致した。

参考例 1 3

6 - トリフルオロメチルニコチン酸

5 - シアノ - 2 - トリフルオロメチルピリジン 2.9g および濃塩酸 30ml を 90 度にて 13 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し水を加え, 次いで 28% アンモニア水にて pH を 2 - 3 に調整した。析出した結晶を濾取した後, 水にて洗浄し表題化合物 2.22g を得た。

参考例 1 4

2 - メトキシカルボニルイソニコチン酸

ピリジン - 2, 4 - ジカルボン酸 5.0g のメタノール 50ml 溶液に濃硫酸 1.7ml を加え, 1 時間 10 分加熱還流した。冷後, 氷水に注ぎ, 5℃で 3 時間攪拌し析出した白色固体を濾取した。本品 5.7g をメタノール 100ml に加熱溶解し, 冷後室温で攪拌した。析出した白色固体を濾取し表題化合物 2.5g を得た。

参考例 1 5

3 - シアノ - 6 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

2,4-ジオキソシクロプロパンブチル酸エチルエステル41.9gのエタノール300ml溶液に室温攪拌下, 2-シアノアセタミド19.2gを加えた。65℃に昇温させ, 試薬を完全に溶解させた後, ピペラジン7.4mlを滴下した。1時間後, 室温まで冷却させ, さらに15時間30分攪拌した。析出した結晶を濾取した後, ジエチルエーテルを用いて洗浄し表題化合物24.1gを得た。この化合物はこれ以上の精製を行うことなく次の反応に用いた。

参考例 16

2-シクロプロピル-6-メトキシニコチン酸メチルエステル

3-シアノ-6-シクロプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸エチルエステル12.0gの濃塩酸100ml溶液を5時間40分加熱還流した。冷却後, 溶媒留去し粗カルボン酸15.0gを得た。本化合物13.9gをベンゼン250mlに懸濁し室温攪拌下, ヨウ化メチル7.7ml, 炭酸銀19.9gを順次加え50℃に昇温させた。74時間後, 室温まで冷却させセライトを用いて濾過後, 溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, 酢酸エチル-ヘキサン(1:6, v/v)溶出部より表題化合物957mgを得た。

参考例 17

4-アミノ-2-ブロモピリジン

67%エタノール水溶液450 ml中に2-ブロモ-4-ニトロピリジンN-オキシド8.78 g, 鉄粉11.2 gおよび塩化アンモニウム1.2 gを順次添加した後, 約30分間加熱還流させた。不溶物を濾去して得られた濾液を減圧留去し, 生じた残留物に適量の飽和重曹水を注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水洗・乾燥させ, 減圧留去により生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(200:9:1, v/v/v)溶出部より, 淡橙色結晶の表題化合物4.4 gを得た。

参考例 18

4-アミノ-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピリミジン

t-ブタノール150 ml中に2,4-ジアミノピリミジン5.52 gを添加し, 約60℃に加温して溶解させた後, 室温まで放冷させ, 続いてDIBOC12.38 gを添加後, 約

3日間室温撈拌した。減圧留去により生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (200:9:1, v/v/v) 溶出部より、白色結晶の表題化合物7.02 gを得た。

参考例 19

2-シアノー-4-ピリジルカルバミン酸 t-ブチルエステル

2-シアノイソニコチン酸1.5gの t-ブタノール100ml溶液に室温撈拌下、トリエチルアミン1.8ml, DPPA2.8mlを順次加え、4時間25分加熱還流した。室温まで冷却させ、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, v/v) 溶出部より表題化合物1.34gを得た。

参考例 20

2-アセチル-4-ピリジルカルバミン酸 t-ブチルエステル

2-シアノー-4-ピリジルカルバミン酸 t-ブチルエステル1.58gの THF 30ml 溶液に氷冷撈拌下、メチルマグネシウムブロミド-3 M ジエチルエーテル溶液7.2mlを加えた。40分後1規定塩酸水溶液を加え、室温まで冷却させ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, v/v) 溶出部より表題化合物(1.16g)を得た。

参考例 21

5-アミノメチル-2-メトキシピリジン

5-シアノー-2-メトキシピリジン1.00gをエタノール30ml及び28%アンモニア水10mlに溶解し、ラネーニッケル1gを添加し水素気流下常圧常温にて4時間撈拌した。セライトを用いて濾過した後溶媒を留去し、表題化合物962mgを得た。

参考例 22

2-(1-イミダゾリル)ピリジン N-オキシド

イミダゾール 0.76g を N,N-ジメチルホルムアミド 7ml に添加し、氷冷下 90%リチウムヒドリド 0.2g を添加後 40 分攪拌した。次いで 2-ブロモピリジン N-オキシド塩酸塩 2.17g を徐々に添加し、室温下約 1 時間攪拌、さらに 80℃で約 1 時間加熱させた後、溶媒留去により得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (10:0.9:0.1, v/v/v) で溶出し、淡黄色結晶の表題化合物 1.21g を得た。

参考例 2 3

2-(1-イミダゾリル)-4-ニトロピリジン N-オキシド

2-(1-イミダゾリル)ピリジン N-オキシド 3.22g を濃硫酸 7.6g に添加し、氷冷下で発煙硝酸 5.2g および濃硫酸 2.6g の混合液を徐々に滴下後、130℃で約 2.5 時間加熱させた。反応液を放冷させ氷冷水 150g 中に注いだ後、炭酸カリウムで中和し酢酸エチル 300ml で抽出した。有機層を乾燥後、濃縮して得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水 (200:0.9:0.1, v/v/v) で溶出し、黄色結晶の表題化合物 0.12g を得た。

参考例 2 4

4-アミノ-2-(1-イミダゾリル)ピリジン

2-(1-イミダゾリル)-4-ニトロピリジン N-オキシド 0.12g を 70%エタノール水溶液 14ml に懸濁させ、鉄粉 0.32g および塩化アンモニウム 20mg を順次添加した後、100℃で約 20 分加熱させた。反応後直ちに不溶物を濾去して、得られた濾液を減圧留去することにより表題化合物 0.1g を得た。

参考例 2 5

2-アミノメチル-6-クロロピリジン

ラネーニッケル 3.3g をエタノール 30ml に懸濁し、2-シアノー-6-クロロピリジン 1.42g 及び 28%アンモニア水 10ml を加え、水素気流下室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を濃縮し表題化合物 1.38g を混合物として得た。

参考例 2 6

2-モルホリノイソニコチン酸メチル

2-クロロイソニコチン酸5.0g及びモルホリン6.91gをイソプロパノール16mlに懸濁し、封管中150℃にて27時間攪拌した。溶媒を留去し、次いでメタノール70ml及び濃硫酸5mlを加え、6.5時間加熱還流した。溶媒を留去しクロロホルムに溶解し、飽和重曹水で洗浄した。溶媒留去後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル（4：1，v/v）にて溶出し、表題化合物の結晶4.42gを得た。

参考例 2 7

2-イソプロピルイソニコチン酸

4-シアノ-2-イソプロピルピリジン2.7gのエタノール溶液50mlに8規定水酸化カリウム水溶液7.5mlを加え、12時間加熱還流した。室温まで冷却させ、反応溶液に水とジエチルエーテルを加え水層を分離した。水層を4規定塩酸を用いて酸性pHを3とし、食塩で飽和した。酢酸エチル-イソプロパノール（5：1，v/v）混合溶液で抽出し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去し表題化合物3.1gを得た。

参考例 2 8

2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)イソニコチン酸

2-クロロイソニコチン酸7.5g, tert-ブトキシカリウム16g及び2, 2, 2-トリフルオロエタノール100mlを封管中、170度にて5日攪拌した。溶媒を留去した後水及び4規定塩酸を加えクロロホルムにて抽出した。溶媒を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後濃縮し得られた結晶をヘキサンで洗浄し表題化合物7.7gを得た。

参考例 2 9

6-メチルアミノニコチン酸

6-クロロニコチン酸10g, 40%メチルアミン水溶液27mlのピリジン20ml溶液を封管中150度で24時間加熱した。室温まで放冷後、水を加え1規定塩酸水溶液でpH3に調整した。析出した結晶を濾取し、表題化合物5.82gを灰白色結晶として得た。

参考例 3 0

6－アセチルメチルアミノニコチン酸の合成

6－メチルアミノニコチン酸 1.5 g を無水酢酸 20 ml 中、1 時間半加熱還流した。溶媒を減圧下留去し飽和重曹水を加え、水層を酢酸エチルで洗浄後、濃塩酸を用いて pH 3 に調整した。クロロホルムで抽出後、有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 280 mg を白色結晶として得た。

参考例 3 1－1

2－イソプロポキシイソニコチン酸メチル

6－クロロニコチン酸 5 g、ソジウムイソプロポキシド 6.5 g 及びイソプロパノール 100 ml を封管中 4 日 150 度にて攪拌した。溶媒を留去した後、メタノール 200 ml 及び濃硫酸 5 ml を加え、15 時間加熱還流した。溶媒を濃縮した後、クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。溶媒留去後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサーン酢酸エチル (10 : 1, v/v) にて溶出し表題化合物の結晶 2.5 g を得た。

参考例 3 1－1 と同様に参考例 3 1－2 を合成した。

2－(2－モルホリノエトキシ)イソニコチン酸メチル

参考例 3 2－1

トランス－4－(2, 5－ジメチルピペラジン－1－イル)－2－メトキシベンゾニトリル

THF 5 ml にポタシウム－tert－ブトキシド 1.35 g 及びメタノール 0.48 ml を加え、30 分攪拌した。次いで実施例 1－4 で合成したトランス－4－(2, 5－ジメチルピペラジン－1－イル)－2－フルオロメチルベンゾニトリル 934 mg を加え、室温にて 2 日攪拌した。飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗したのち、溶媒を留去し、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－メタノール－28%アンモニア水 (9 : 1 : 0.2, v/v/v) にて溶出し表題化合物 900 mg を得た。

参考例 3 2 - 1 と同様に参考例 3 2 - 2 及び 3 2 - 3 を合成した。

参考例 3 2 - 2

トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル

参考例 3 2 - 3

トランス-4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾニトリル

参考例 8 乃至 3 2 の物性値を表 6 に示す。

上記参考例化合物の構造及び物性値を以下の表に示す。

なお、表中の記号は以下の意味を示す。

Ref.No. : 参考例番号

DATA : 物理化学的性状

NMR : 核磁気共鳴スペクトル
(特に明記しない限り, DMSO- d_6 , TMS 内部標準で測定)

MS : 質量分析値

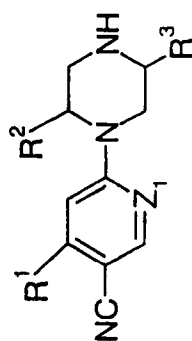
Me : メチル

Et : エチル

Ph : フェニル

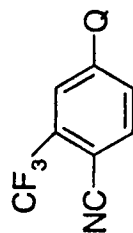
備考 : R^2 , R^3 を有する化合物の立体配置(特に記載のないものはラセミ体もしくは立体異性体のない化合物を示す), 又は塩を形成したものについては塩を示す。

表 1



Ref.No.	R ¹	Z ₁	R ²	R ³	DATA	備考
1-1	2-CF ₃	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.20(6H,d,J=7), 2.72(1H,dd,J=5,13), 3.02-3.16 (1H,m), 3.26-3.49(3H, m), 3.70-3.82 (1H,m), 4.01-4.14 (1H,m), 6.96(1H,dd,J=2,9), 7.11(1H,d,J=2), 7.62(1H,d,J=9)	trans
1-2	2-CF ₃	CH	H	H	NMR: δ: 2.41(1H,br), 2.78-2.83(4H,m), 3.33-3.38(4H,m), 7.21(1H,dd,J=2,7), 7.27(1H,d,J=2), 7.81(1H,d,J=7)	
1-3	H	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.11(3H,d,J=6), 1.16(3H,d,J=7), 2.69(1H,dd,J=6,13), 2.90(1H,dd,J=6,12), 3.17-3.31(3H, m), 3.49-3.59(1H, m), 7.49-7.54(2H,m), 7.65-7.72(2H,m)	trans
1-4	2-F	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.20(6H,d,J=6), 2.70(1H,dd,J=5,13), 3.03-3.12(1H, m), 3.24-3.36(3H,m), 3.65-3.76(1H,m), 6.54 (1H,dd,J=2,13), 6.62(1H,dd,J=2,9), 7.39(1H,dd,J=8,9)	trans
1-5	2-Cl	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.17-1.21(6H,m), 2.66-2.72(1H,m), 3.02-3.07(1H,m), 3.23-3.34(3H,m), 3.66-3.71(1H,m), 6.72-6.76(1H,m), 6.87(1H,d,J=2), 7.45(1H,d,J=9)	trans
1-6	2-Br	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.18(3H,d,J=6), 1.19(3H,d,J=7), 2.69(1H,dd,J=5,13), 2.99-3.08(1H,m), 3.23-3.35(3H,m), 3.61-3.74(1H,m), 6.79(1H,dd,J=2,9), 7.05(1H,d,J=2), 7.45(1H,d,J=9)	trans
1-7	2-Me	CH	Me	Me	NMR: δ: 1.06(6H,d,J=6), 2.37(3H,s), 2.46-2.53(1H,m), 3.05-3.21(4H,m), 3.70-3.81(1H,m), 6.75-6.81(1H,m), 6.83-6.87(1H,m), 7.47(1H,d,J=8)	trans
1-8	3-F	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 0.96(3H,d,J=6), 1.07(3H,d,J=7), 2.40(1H,dd,J=10,11), 2.72(1H,dd,J=10,12), 3.01-3.22(4H,m), 7.12-7.17 (1H,m), 7.32(1H,dd,J=2,11), 7.38-7.41(1H,m)	trans
1-9	3-CF ₃	CH	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 0.75(3H,d,J=6), 1.02(3H,d,J=6), 2.24-2.31(1H,m), 2.73(1H,dd,J=11,12), 2.91(1H,dd,J=3,11), 2.98-3.09(3H,m), 7.52(1H,d,J=8), 7.81-7.83(1H,m), 7.95-7.97(1H,m)	trans
1-10	2-CF ₃	CH	H	Me	NMR: δ: 1.03(3H,d,J=6), 2.37-2.47 (1H,m), 2.63-2.84 (3H,m), 2.91-2.99 (1H,m), 3.80-3.92(2H,m), 7.21(1H,dd,J=2,9), 7.25-7.29(1H,m), 7.79(1H,d,J=9)	
1-11	H	N	Me	Me	NMR(CDCl ₃) δ: 1.19(3H,d,J=7), 1.27(3H,d,J=7), 1.56(1H,br), 2.68(1H,dd,J=3,13), 3.28-3.41(5H, m), 3.90-3.97(1H, m), 4.33-4.41(1H,m), 6.53(1H,d,J=9), 7.58(1H,dd,J=2,9), 8.02(1H,br), 8.39(1H,d,J=2)	trans

表 2



Ref.No.	Q	DATA	備考
1-12		NMR: δ : 1.69-1.77(2H,m), 2.29(1H,br), 2.61-2.66(2H,m), 2.82-2.87(2H,m), 3.55-3.60(2H,m), 3.62-3.68(2H,m), 7.00-7.05(2H,m), 7.74(1H,d, J=8)	
1-13		NMR: δ : 1.06(6H,s), 1.51(2H,br), 3.02 (2H,d, J=6), 6.90-6.97(1H,m), 7.04-7.11 (1H,m), 7.15(1H,br), 7.68(1H,d, J=9)	
1-14		NMR: δ : 1.36(2H,br), 1.38-1.47(2H,m), 1.52-1.62 (2H,m), 2.53-2.60(2H,m), 3.09-3.18(2H,m), 6.80-6.84 (1H,m), 7.01(1H,br), 7.26-7.34(1H,m), 7.70(1H,d, J=9)	
1-15		NMR: δ : 3.37-3.44(2H,m), 3.69-3.76 (2H,m), 4.17(2H,s), 4.62(2H,s), 7.20(1H,dd, J=2,9), 7.25-7.39(6H,m), 7.86(1H,d, J=9)	
1-16		NMR: δ : 1.03 (6H, d, J=6), 2.24-2.39 (2H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 3.83-3.93 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=9)	cis

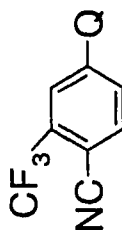
表 3

Ref.No.	構造	DATA	備考
1-17		NMR(CDCI3) δ : 1.20-1.25 (6H, m), 2.74 (1H, dd, J=4, J=13), 3.18 (1H, dd, J=4, J=12), 3.29-3.43 (3H, m), 3.76-3.87 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=3, J=9), 7.14 (1H, d, J=3), 8.02 (1H, d, J=9)	trans

表 4

Ref.No.	DATA
2	NMR: δ : 0.92(3H,d,J=6), 1.39(9H,s), 2.13-2.35(1H,m), 2.43-2.55(2H,m), 2.74-2.83(1H,m), 3.65-3.78(2H,m)
3	NMR: δ : 1.05(3H,d,J=7), 1.42(9H,s), 2.93-3.25(3H,m), 3.68-3.81(2H,m), 3.84-3.99(1H,br), 4.23-4.36(1H,br), 7.15-7.21(1H,m), 7.22-7.27(1H,m), 7.83-7.87(1H,m)
4	NMR: δ : 1.12(3H,d,J=6), 2.30-2.50(1H,br), 2.60-2.70(1H,m), 2.78-2.88(2H,m), 2.93-3.03(2H,m), 3.58-3.65(1H,m), 4.12-4.21(1H,m), 7.14-7.19(1H,m), 7.22(1H,d,J=2), 7.81(1H,d,J=9)

表 5



Ref.No.	Q	DATA
5-1		NMR: δ : 0.95(3H,t,J=7), 1.88-1.98(2H,m), 3.33-3.39(1H,m), 3.41-3.50(1H,m), 3.52-3.62(1H,m), 3.93(1H,dt,J=5,13), 4.50(1H,d,J=15), 4.56(1H,t,J=7), 4.67(1H,d,J=15), 7.19-7.28(5H,m), 7.29-7.38(2H,m), 7.81(1H,d,J=8)
5-2		NMR: δ : 0.97(3H,d,J=6), 1.07(3H,d,J=6), 2.19-2.33(1H,m), 3.43-3.50(2H,m), 3.59-3.69(1H,m), 3.76-3.86(1H,m), 4.36(1H,d,J=7), 4.43(1H,d,J=15), 4.71(1H,d,J=15), 7.21-7.28(5H,m), 7.28-7.38(2H,m), 7.81(1H,d,J=8)
5-3		NMR: δ : 1.52(6H,s), 3.34-3.39(2H,m), 3.55-3.61(2H,m), 4.59(2H,s), 7.24-7.41(5H,m), 7.46-7.52(2H,m), 7.94(1H,d,J=8)
6-1		NMR: δ : 0.72(3H,t,J=7), 1.41-1.56(1H,m), 1.77-1.90(1H,m), 2.04-2.16(2H,m), 2.82(1H,d,J=11), 2.86-2.95(1H,m), 3.14(1H,dt,J=3,13), 3.40(1H,d,J=13), 3.60(1H,d,J=13), 3.74-3.83(1H,m), 3.99-4.07(1H,m), 7.13-7.18(1H,m), 7.20-7.22(1H,m), 7.23-7.31(1H,m), 7.32-7.36(4H,m), 7.79(1H,d,J=9)
6-2		NMR: δ : 0.66(3H,d,J=7), 0.81(3H,d,J=7), 1.93-2.00(1H,m), 2.01-2.11(1H,m), 2.50-2.61(1H,m), 2.82-2.94(2H,m), 3.17-3.28(1H,m), 3.35(1H,d,J=13), 3.57(1H,d,J=13), 3.77-3.91(2H,m), 7.15-7.22(2H,m), 7.24-7.30(1H,m), 7.30-7.35(4H,m), 7.73(1H,d,J=9)

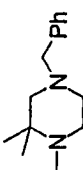
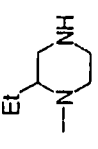
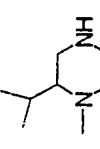
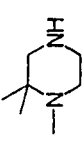
Ref.No.	Q	DATA
6-3		NMR: δ : 1.17(6H,s), 2.30(2H,s), 2.49-2.54(2H,m), 3.26-3.31(2H,m), 3.51(2H,s), 7.23-7.35(5H,m), 7.46-7.51(2H,m), 7.95(1H,d,J=9)
7-1		NMR: δ : 0.83(3H,t,J=7), 1.41-1.56(1H,m), 1.75-1.92(1H,m), 2.37-2.50(1H,br), 2.57-2.76(2H,m), 2.90-3.05(3H,m), 3.60-3.69(1H,m), 3.84-3.93(1H,m), 7.12-7.21(2H,m), 7.77(1H,d,J=9)
7-2		NMR: δ : 0.68(3H,d,J=7), 0.97(3H,d,J=7), 2.26-2.44(1H,br), 2.52-2.66(3H,m), 2.84-2.92(1H,m), 3.00-3.14(2H,m), 3.63-3.77(2H,m), 7.12-7.19(2H,m), 7.71(1H,d,J=9)
7-3		NMR: δ : 1.16(6H,s), 2.61(2H,s), 2.80-2.86(2H,m), 3.12-3.19(2H,m), 3.25-3.39(1H,br), 7.42-7.47(2H,m), 7.92(1H,d,J=9)

表 6

Ref.No.	DATA
8	NMR(CDCl ₃) δ : 1.20-1.24(6H,m), 2.72(1H,dd,J=4,13), 3.11-3.19(1H, m), 3.29-3.40(3H, m), 3.72-3.82(1H,m), 6.99(1H,dd,J=3,9), 7.09(1H,d,J=3), 7.56(1H,d,J=9)
9-1	NMR: δ : 1.28(6H,s), 3.46-3.57(2H,m), 6.93-6.97(1H,m), 7.04(2H,dd,J=9,9), 7.16-7.25(2H,m), 7.31-7.37(1H,m), 7.64(1H,d,J=8), 8.32(1H,br)
9-2	NMR: δ : 1.47-1.64(4H,m), 3.09-3.19(4H,m), 6.15-6.21 (1H,m), 6.81-6.86(1H,m), 7.01(1H,br), 7.04(2H,dd,J=9,9), 7.24-7.29(1H,m), 7.36-7.42(2H,m), 7.69(1H,d,J=8), 8.51(1H,br)
10	NMR(CDCl ₃) δ : 1.05(3H,d,J=6), 1.51(1H,br), 2.47(1H,br), 2.65-3.02 (4H,m), 4.03(1H,br), 5.08-5.18(2H,m), 7.24-7.38(5H,m)
11-1	MS(FAB) 284 [M+H] ⁺ ; [α] _D ²⁵ =+100.6 (c=1.018, EtOH)
11-2	MS(FAB) 284[M+H] ⁺ ; [α] _D ²⁵ =-97.04 (c=1.014, EtOH)
12-1	NMR(CDCl ₃): 1.42 (3H, d, J=7), 1.54 (3H, d, J=7), 3.86 (1H, q, J=7), 4.09 (1H, d, J=15), 4.14 (1H, q, J=7), 5.17 (1H, d, J=15), 6.98 (1H, br s), 7.22-7.36 (5H, m); [α] _D ²⁵ =-17.15 (c=1.0, CHCl ₃)
12-2	NMR(CDCl ₃): 0.94 (3H, d, J=6), 1.14 (3H, d, J=6), 1.49 (1H, br s), 1.63 (1H, dd, J=10, 11), 2.17-2.28 (1H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J=3, 12), 3.09 (1H, d, J=14), 4.10 (1H, d, J=14), 7.22-7.32 (5H, m); [α] _D ²⁵ =-133.5 (c=1.0, CHCl ₃)
12-3	NMR(CDCl ₃): 1.08 (3H, d, J=7), 1.24 (3H, d, J=7), 2.46 (1H, dd, J=2, 6), 2.89 (1H, dd, J=4, 12), 3.15 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=12), 3.48 (1H, dd, J=3, 12), 3.57 (1H, d, J=14), 3.67 (1H, d, J=14), 4.00 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J=3, 9), 7.06 (1H, d, J=3), 7.29-7.39 (5H, m), 7.58 (1H, d, J=9)
13	NMR: 8.03-8.09 (1H, m), 8.51-8.58 (1H, m), 9.20-9.24 (1H, m), 13.91 (1H, br s)

Ref.No.	DATA
14	NMR:3.92 (3H, s), 8.06 (1H, dd, J=2, 5), 8.38-8.40 (1H, m), 8.92 (1H, dd, J=1, 5)
15	MS(FAB) (m/z):233[(M+H)+]
16	NMR(CDCI3):0.90-1.11 (4H, m), 1.95-2.07 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=1), 7.29 (1H, d, J=1)
17	NMR:6.36 (2H, br s), 6.44 (1H, dd, J=2, 6), 6.63 (1H, d, J=2), 7.74 (1H, d, J=6)
18	NMR:1.43 (9H, s), 6.07 (1H, d, J=6), 6.69(2H, br s), 7.86 (1H, d, J=6), 9.20 (1H, s)
19	NMR:1.50 (9H, s), 7.66 (1H, d, J=3), 7.91-7.96 (1H, m), 8.47-8.56 (1H, m), 10.24-10.33 (1H, m)
20	NMR(CDCI3):1.54 (9H, s), 2.71 (3H, s), 6.85-6.98 (1H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 8.49-8.55 (1H, m)
21	NMR(CDCI3):1.30-1.55 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=8), 7.53-7.62 (1H, m), 8.05-8.11 (1H, m)
22	MS (FAB) m/z 162 [(M+H)+]
23	MS (FAB) m/z 207 [(M+H)+]
24	MS (FAB) m/z 161 [(M+H)+]
25	MS (EI) m/z142 [M+]
26	MS (FAB) m/z 223 [(M+H)+]
27	NMR:1.26 (6H, d, J=7), 3.06-3.30 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=2, 5), 7.68-7.71 (1H, m), 8.68 (1H, dd, J=1, 5), 13.6 (1H, br s)
28	NMR(CDCI3):4.80 (2H, q, J=9), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=1, 5), 8.26 (1H, dd, J=1, 6)
29	MS (FAB) m/z 153 [(M+H)+]
30	MS (FAB) m/z 195 [(M+H)+]
31-1	MS (FAB) m/z 196 [(M+H)+]
31-2	MS (FAB) m/z 267[(M+H)+]
32-1	NMR(CDCI3) δ : 1.12(3H,d,J=6),1.17(3H,d,J=7),1.54(1H,br),2.69(1H,dd,J=6,13), 2.88(1H,dd,J=6,12),3.15-3.34(3H,m), 3.48-3.57(1H,m),3.90(3H,s),6.41(1H,d,J=2), 6.52(1H,dd,J=2,8),7.39(1H,d,J=8)
32-2	MS (FAB) m/z 290[(M+H)+]
32-3	MS (FAB) m/z 345 [(M+H)+]

実施例 1-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4'-フルオロ-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 300 mg を、ジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下 p-フルオロベンズイソシアナート 0.13 ml を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を水洗した後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール (99:1, v/v) 溶出部より表題化合物 390 mg を無色油状物として得た。次いでアセトン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、165 mg の無色結晶として得た。

実施例 1-1 と同様に、実施例 1-2 乃至 1-56 を合成した。

実施例 2-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(2-チエニル)ピペラジン-1-カルボキサミド

2-テノイルクロリド 0.32 ml をアセトニトリル 10 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.49 ml を加え、続いてアジ化ナトリウム 290 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡褐色の結晶を得た。

得られた結晶をトルエン 10 ml に溶解し、100℃で 3 時間攪拌した。反応溶液を放冷し、アセトニトリル 10 ml を加えた後、参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 450 mg を加え、20 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部より淡黄色の表題化合物 504 mg を得た。

実施例 2-1 と同様に、実施例 2-2 乃至 2-10 を合成した。

実施例 3-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-フェネチルピペラジン-1-カルボキサミド

ヒドロシンナミック酸 180 mg にアセトニトリル 5 ml, トリエチルアミン 0.17 ml, DPPA 0.26 ml を加え, 1.5 時間加熱還流した。反応溶液を放冷し, 参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 280 mg を加え, 室温にて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 酢酸エチル-クロロホルム (2:1, v/v) 溶出部より表題化合物 204 mg を無色油状物として得た。

実施例 3-1 と同様に, 実施例 3-2 乃至 3-4 を合成した。

実施例 4

トランス-2',4'-ジブromo-4-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

2,4-ジブromoアニリン 300 mg を THF 10 ml に溶解し, 氷冷下トリホスゲン 153 mg を加えた後, 室温にて 4 時間攪拌した。次いで, 参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-フルオロベンゾニトリル 427 mg およびトリエチルアミン 460 mg の THF 溶液 5 ml を滴下し, 更に 1 時間攪拌した。溶媒を留去後, 得られた残留物を酢酸エチルに溶解し, 飽和重曹水, 飽和食塩水で順次洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, クロロホルム-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部より淡黄色の表題化合物 390 mg を得た。

実施例 5-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキサミド

DIBOC 532 mg をアセトニトリル 10 ml に溶解し, DMAP 124 mg およびクミルアミン 235 mg のアセトニトリル溶液 3 ml を滴下し, 室温にて 10 時間攪拌した。次いで参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペ

ラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 300 mg を加え、室温にて5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, v/v) 溶出部より表題化合物 475 mg を得た。

実施例 5-1 と同様に、実施例 5-2 及び 5-3 を合成した。

実施例 6-1

(2R, 5S)-N-(2-ブロモ-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

4-アミノ-2-ブロモピリジン 1.66g をピリジン 1.4ml に溶解し、フェニルクロロホルメート 2.0g を加え室温にて4日間攪拌した。次いで参考例 11-1 で合成した(2S, 5R)-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 2g を加え 100 度にて1時間30分加熱した。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、水次いで飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(30:1, v/v)で溶出し得られた画分を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化を行い表題化合物 2.7 g を得た。

NMR: 1.10 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=6), 3.35-3.52 (2H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 4.28-4.60 (2H, m), 7.22-7.35 (2H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=5), 9.19 (1H, s)

実施例 6-1 と同様の操作で実施例 6-2 乃至 6-16 を合成した。

実施例 6-13

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

NMR: 1.11 (3H, d, J=7), 1.18 (3H, d, J=7), 3.30-3.45 (2H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.84-3.90 (1H, m), 4.36-4.45 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=9), 7.24-7.33 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=3, 9), 7.85 (1H, d, J=9), 8.19 (1H, d, J=3), 8.56 (1H, s)

実施例 7-1

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

トリホスゲン 252mg のジクロロメタン 10ml 溶液に氷冷下 (2S, 5R)-トランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 700mg 及びトリエチルアミン 274mg のジクロロメタン 10ml 溶液を加え、1 時間攪拌した。参考例で合成した 5-アミノメチル-2-メトキシピリジン 409mg 及びトリエチルアミン 274mg のジクロロメタン 10ml 溶液を滴下し、室温にて一夜攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、乾燥し溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (50:1, v/v) で溶出し、表題化合物 1.02g を得た。

同様に実施例 7-2 乃至 7-11 を合成した。

実施例 8-1

3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-5,5-ジメチル-1-イミダゾリジンカルボキサミド

参考例 9-1 で合成した 1-[2-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア 1.0g を酢酸 10ml に溶解し、ホルマリン 0.4ml を加え 50℃ で 2 時間加熱した。溶媒を留去して、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (30:1, v/v) 溶出部より得た化合物を、ジイソプロピルエーテルで洗浄し表題化合物 751mg を得た。

実施例 8-1 と同様に、実施例 8-2 を合成した。

実施例 9

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド

参考例 1-1 で合成したトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 1.21g およびスルファミド 2.0

5 g をピリジン 15 ml 中 1.5 時間加熱還流した。次いで 4-フルオロアニリン 4.05 ml を加え更に 4 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、トルエン-酢酸エチル溶出部より表題化合物 701 mg を得た。

実施例 10

トランス-4'-アミノ-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

実施例 1-4 で合成したトランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-4'-ニトロピペラジン-1-カルボキシアニリド 450 mg をメタノール 8 ml に溶解し、水 4 ml, 鉄粉 280 mg 及び塩化アンモニウム 30 mg を加え 5 時間加熱還流した。反応溶液に再度鉄粉 280 mg 及び塩化アンモニウム 30 mg を加え、更に 2 時間加熱還流した。反応溶液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール-クロロホルム）で精製し、無色結晶の表題化合物 260 mg を得た。

実施例 11

トランス-4'-アセトアミノ-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

実施例 10 で合成したトランス-4'-アミノ-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド 300 mg 及び無水酢酸 88 mg をジクロロエタン 10 ml に溶解し、室温で 10 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させ、表題化合物 195 mg を無色結晶として得た。

実施例 12-1

(2R, 5S)-4-{[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-2-カルボン酸

実施例 1 8 - 3 で合成した (2 R, 5 S) - 4 - { [4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボン酸エチル 3.36 g の THF 40 ml 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下 4 規定塩酸を加えて pH 2~3 に調節し、生成した沈殿物を濾取し、精製水で洗浄後、70 度で減圧にて乾燥し表題化合物 2.80g を得た。

同様に実施例 1 2 - 2 及び 1 2 - 3 を合成した。

実施例 1 3 - 1

(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - N - (2 - メチルカルバモイル - 4 - ピリジル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド

実施例 1 2 - 1 で合成した (2 R, 5 S) - 4 - { [4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニル] アミノ } ピリジン - 2 - カルボン酸 1.10 g の DMF 30 ml 懸濁溶液に氷冷下、H O B t 332 mg 及び W S C 519mg を順次加え、室温に昇温し 1.5 時間攪拌した。再び氷冷し、40% メチルアミン水溶液 10 ml を一挙に加えた後、一晚攪拌した。精製水を加えた後、酢酸エチルを用いて抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール - 酢酸エチル (1 : 9, v/v) 溶出部より表題化合物 674 mg を得た。

NMR: 1.10 (3H, d, J=6), 1.21 (3H, d, J=6), 2.81 (3H, d, J=5), 3.40 (1H, dd, J=4, 13), 3.46 (1H, br d, J=11), 3.75 (1H, dd, J=2, 13), 3.96 (1H, br d, J=14), 4.33-4.43 (1H, m), 4.49-4.60 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J=2, 9), 7.31 (1H, d, J=2), 7.83 (1H, dd, J=2, 5), 7.85 (1H, d, J=9), 8.17 (1H, d, J=2), 8.38 (1H, d, J=5), 8.69 (1H, dd, J=5), 9.23 (1H, s)

同様に実施例 1 3 - 2 乃至 1 3 - 4 を合成した。

実施例 1 4

トランス - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 4' - (メチルアミノ) スルホニルピペラジン - 1 - カルボキシアニリド

4 - クロロスルホニルフェニルイソシアナート 200 mg をジクロロメタン 20 ml に溶解し、-78℃にて参考例 1 - 1 で合成したトランス - 4 - (2, 5 - ジメ

チルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 400 mg のジクロロメタン溶液 5 ml を滴下し、1 時間同温度で攪拌した。次いで 40% メチルアミンメタノール溶液 400 mg を加え室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) 溶出部より表題化合物 340 mg を得た。

実施例 15-1

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4'-フルオロ-N, 2, 5-トリメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド

60% 水素化ナトリウム 69 mg を DMF 6 ml に懸濁し、氷冷下実施例 1-1 で合成したトランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4'-フルオロ-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシアニリド 660 mg を加え、50 度で 10 分間攪拌した。反応溶液を氷冷し、ヨウ化メチル 0.11 ml を滴下し室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン溶出部より表題化合物 620 mg を得た。

実施例 15-1 と同様に、実施例 15-2 及び 15-3 を合成した。なお実施例 15-2 ではヨウ化メチルの替わりに無水酢酸を使用した。

実施例 16-1

4-[トランス-2, 5-ジメチル-4-(1-オキソ-1, 4-チオモルホリン-4-カルボニル) ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

実施例 7-6 で合成した 4-[2, 5-ジメチル-4-(チオモルホリン-4-カルボニル) ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 270 mg をジクロロメタン 7 ml に溶解し、-78℃にて炭酸水素ナトリウム 110 mg 及びメタクロロパーベンゾイックアシド (MCPBA) 155 mg を加え、同温度で 6 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルムを加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及

び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-クロロホルム（1：50，v/v）溶出部より表題化合物 232mg を得た。

実施例 16-1 と同様に、実施例 16-2 乃至 16-5 を合成した。尚、MCPBA の使用量は、生成物の酸化状態に応じて適宜調整した。

実施例 17

4-[4-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1-ピペラジニル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

参考例 10 で合成したベンジル 3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート 1.01g 及び 4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 814mg 及び炭酸カリウム 2.38g を DMF 20ml に加え 100℃ にて 20 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサン（3：1，v/v）溶出部より表題化合物 440mg を得た。

実施例 18-1

(2R, 5S)-トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-クロロ-4-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

2-クロロイソニコチン酸 3.4g をアセトニトリル 50ml に懸濁し、オキザリルクロリド 2.64ml 及び DMF 3 滴を加え、室温にて 40 分攪拌した。次いでアジ化ナトリウム 2.81g 及びトリエチルアミン 9.03ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルにて抽出後、溶媒を留去し粗酸アジドを得た。これをトルエン 30ml に溶解し 45 分間加熱還流した後、室温にて参考例 11-1 で合成した (2S, 5R)-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 2g を加え 30 分攪拌した。溶媒留去後、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール（50：1，v/v）で溶出し表題化合物 3.44g を得た。次いで酢酸エチル-ヘキサンより結晶化を行い表題化合物の結晶 2.51g を得た。

NMR:1.10 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=6), 3.36-3.51 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.86-3.93 (1H, m), 4.31-4.43 (1H, m), 4.46-4.56 (1H, m), 7.21-7.35 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=2), 7.86 (1H, d, J=9), 8.17 (1H, d, J=6), 9.22 (1H, s)

以下、ラセミ又は対応する光学活性なトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、トランス-2-クロロ-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、4-(ピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル、又はトランス-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾニトリルを用いて実施例18-1と同様に実施例18-2乃至18-30の合成を行った。一部の化合物は常法により塩酸塩として単離した。

実施例 18-2

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(4-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド 1 塩酸塩

NMR:1.11 (3H, d, J=7), 1.23 (3H, d, J=7), 3.15-3.90 (3H, m), 3.93-4.29 (1H, m), 4.30-4.50 (1H, m), 4.52-4.85 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 8.15 (2H, d, J=7), 8.59 (2H, d, J=7), 10.78 (1H, s), 14.87 (1H, br s)

実施例 18-4

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチル-N-(6-トリフルオロメチル-3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボキサミド

NMR:1.12 (3H, d, J=6), 1.22 (3H, d, J=7), 3.35-3.55 (2H, m), 3.72-3.79 (1H, m), 3.87-3.98 (1H, m), 4.32-4.59 (2H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=9), 7.86 (1H, d, J=7), 8.15-8.22 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=2), 9.17 (1H, s)

実施例 18-5

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-フルオロ-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

NMR:1.11 (3H, d, J=6), 1.20 (3H, d, J=7), 3.39 (1H, dd, J=4, 13), 3.44 (1H, dd, J=3,

14), 3.75 (1H, dd, J=1, 13), 3.89 (1H, br d, J=14), 4.30-4.42 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2, 9), 7.27 (1H, dd, J=2, 9), 7.31 (1H, d, J=2), 7.85 (1H, d, J=9), 8.05 (1H, ddd, J=3, 8, 9), 8.29 (1H, dd, J=1, 2), 8.83 (1H, s)

実施例 18-7

(2R, 5S) - N - (6-シアノ-3-ピリジル) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

NMR: 1.11 (3H, d, J=7), 1.22 (3H, d, J=6), 3.36-3.54 (2H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.84-3.98 (1H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 4.46-4.60 (1H, m), 7.20-7.36 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=9), 7.91 (1H, d, J=9), 8.15 (1H, dd, J=2, 9), 8.85 (1H, d, J=2), 9.26 (1H, s)

実施例 18-8

(2R, 5S) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - N - (2-フルオロ-4-ピリジル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

NMR: 1.09 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 3.35-3.52 (2H, m), 3.68-3.82 (1H, m), 3.89 (1H, d, J=13), 4.30-4.44 (1H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 7.22-7.35 (3H, m), 7.40 (1H, d, J=6), 7.86 (1H, d, J=9), 8.00 (1H, d, J=6), 9.29 (1H, s)

実施例 18-9

(2R, 5S) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5-ジメチル-N - (2-トリフルオロメチル-4-ピリジル) ピペラジン-1-カルボキサミド

NMR: 1.10 (3H, d, J=6), 1.21 (3H, d, J=6), 3.40 (1H, dd, J=6, 14), 3.47 (1H, br d, J=12), 3.76 (1H, br d, J=12), 3.91 (1H, d, J=14), 4.34-4.43 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=2, 9), 7.31 (1H, d, J=2), 7.79 (1H, dd, J=2, 6), 7.86 (1H, d, J=9), 8.06 (1H, d, J=2), 8.51 (1H, d, J=6), 9.37 (1H, s)

実施例 19-1

(2R, 5S) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - N - (2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジンカルボン酸エチルエステル 1.20g の THF 10ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.1ml を加え、室温で 1 時間 20 分 攪拌した後、反応溶媒を留去し 2-メトキシ-6-メチル-4-ピリジンカルボン酸 ナトリウム塩を得た。次いで実施例 18-1 と同様の操作により表題化合物を得た。
 NMR: 1.08 (3H, d, J=6), 1.17 (3H, d, J=6), 2.30 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.83-3.89 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 7.23-7.31 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=9), 8.83 (1H, s)
 同様に実施例 19-2 乃至 19-6 を合成した

実施例 19-2

(2R, 5S)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(2-エチル-6-メトキシ-4-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
 NMR: 0.80-0.93 (4H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=2), 7.03 (1H, d, J=2), 7.21-7.33 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=9), 8.82 (1H, s)

実施例 20

(2R, 5S)-N-(2-アセチル-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド
 2-アセチル-4-ピリジニルカルバミン酸 t-ブチルエステル 1.41g のクロロホルム 12.5ml 溶液に氷冷攪拌下、トリフルオロ酢酸 12.5ml を加えた。ただちに室温まで昇温させ、2 時間 40 分攪拌した。減圧にて溶媒を留去し粗アミンを得た。本化合物をピリジン 25ml に溶解させ氷冷攪拌下、フェニルクロロホルメート 0.83ml を加えた。ただちに室温まで昇温させた。8 時間 30 分後、(2S, 5R)-4-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル 1.4g のピリジン 10ml 溶液を加えた後、1 時間加熱還流した。室温まで冷却させ反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧にて溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-クロロホルム (1:99, v/v) 溶出部より表題化合物 1.03g を得た。

NMR: 1.10 (3H, d, J=7), 1.20 (3H, d, J=7), 2.61 (3H, s), 3.34-3.52 (2H, m), 3.75 (1H, d,

J=14), 3.92 (1H, d, J=14), 4.28-4.45 (1H, m), 4.46-4.62 (1H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.78-7.91 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=2), 8.48 (1H, d, J=6), 9.24 (1H, s)

実施例 2 1

(2R, 5S) - N - (2-アミノ-4-ピリミジル) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

実施例 6-2 で合成した (2R, 5S) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - N - [2 - (1, 1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノ-4-ピリミジル] - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 2.8 g のジクロロエタン 60 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 15 ml を添加し、室温下約 12 時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得られた残留物に飽和重曹水を添加した後、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒留去により得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1, v/v) 溶出部より表題化合物 1.97 g を得た。次いで酢酸エチル-ヘキサンにて結晶化を行い、表題化合物 1.51 g を結晶として得た。

NMR: 1.08 (3H, d, J=7), 1.16 (3H, d, J=7), 3.36-3.43 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J=2, 13), 3.88 (1H, d, J=13), 4.33 (1H, br s), 4.50 (1H, br s), 6.19 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=6), 7.23 (1H, dd, J=2, 9), 7.29 (1H, d, J=2), 7.83 (1H, d, J=9), 8.01 (1H, d, J=6), 9.17 (1H, s)

実施例 2 2-1

(+/-) - トランス - N - (2-アセチルアミノ-4-ピリミジル) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

実施例 2 1 と同様に合成した (+/-) - トランス - N - (2-アミノ-4-ピリミジル) - 4 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 0.51g を含むピリジン 10 ml 溶液中に無水酢酸 1.2 ml を添加し室温下約 12 時間攪拌後、さらに 70℃ で約 1 時間加熱した。反応液を減圧下留去して得られた残留物に 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を添加した後、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒留去により得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて

単離し、クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(500:9:1,v/v/v)溶出部より表題化合物 0.46 g を得た。さらに酢酸エチル-ヘキサン溶液にて結晶化を行うことにより白色結晶 0.31 g を得た。

同様に実施例 22-2 を合成した。

実施例 23-1

(+/-)-トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

実施例 12-1 と同様に合成した (+/-)-トランス-4-{[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-2-カルボン酸 1.38g, DPPA 1.5ml およびトリエチルアミン 1.5ml の t-ブタノール 50ml 溶液を 8 時間加熱還流後、減圧下溶媒を留去した。これにトリフルオロ酢酸 30ml を加え室温にて 1 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去後、飽和重曹水でアルカリ性とした。次いで酢酸エチルで抽出し有機層を精製水次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 溶出部より表題化合物 0.94g を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化することにより、表題化合物 0.72g を白色結晶として得た。

同様に実施例 23-2 を合成した。

実施例 24

トランス-N-(6-アミノスルホニル-3-ピリジル)-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

トランス-4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(6-メタンスルホニル-3-ピリジル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド 2.48g の THF 溶液 100ml に、ターシャリーブチルリチウムの 1.54M ペンタン溶液 7.3ml を -78°C にて滴下後 -30°C で 15 分間攪拌した。再び -78°C に冷却後、トリノルマルブチルボランの 1.0M テトラヒドロフラン溶液 15.5ml を加え、1 時間かけて室温に昇温後、18 時間加熱還流した。氷冷下、酢酸ナトリウム 5.91g, 水 50ml 及びヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 491mg を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液

を酢酸エチルにより抽出後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール（9：1，v/v）で溶出し表題化合物 414mg を得た。次いでエタノールより 2 回結晶化を行い表題化合物の結晶 271mg を得た。

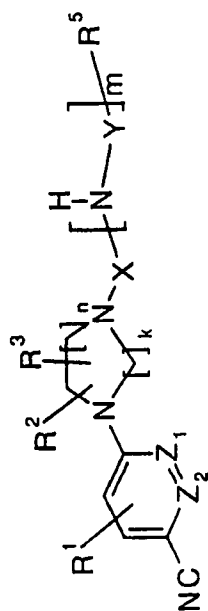
また、上記実施例の他に、明細書に開示した製造方法や、通常の合成法を適応して実施例 25 乃至 28 の化合物も同様に合成できる。

以下の表に上記実施例の構造及び物性値を示す。

なお、表中の記号は参考例の表と同様の意味を有し、それ以外の記号については以下の意味を有する。

Ex.	: 実施例番号	Qy	: キノリル
DATA	: 物理化学的性状	Mor	: モルホルル
mp	: 融点℃（再結晶溶媒）	AcOEt	: 酢酸エチル
MS	: 質量分析値	EtOH	: エタノール
i-Pr	: イソプロピル	(Et) ₂ O	: ジエチルエーテル
t-Bu	: t-ブチル	1,2-diCl-Et	: 1, 2-ジクロロエタン
Ac	: アセチル	(i-Pr) ₂ O	: ジイソプロピルエーテル
c-Pr	: シクロプロピル	MeOH	: メタノール
Py	: ピリジル	i-PrOH	: イソプロパノール
Pm	: ピリミジル	Hex	: ヘキサン
Im	: イミダゾール		

表 7



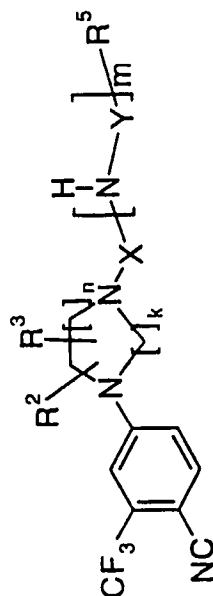
Ex.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
1-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 200-203 (acetone-i-Pr ₂ O)	trans
1-2	3-CF ₃	CH	CH	H	H	3	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 179-180 (AcOEt)	
1-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OCF ₃	MS (FAB) m/z 487 [(M+H) ⁺]	trans
1-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-NO ₂	MS (FAB) m/z 446 [(M+H) ⁺]	trans
1-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H) ⁺]	trans
1-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H) ⁺]	trans
1-7	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-COOEt	MS (FAB) m/z 475 [(M+H) ⁺]	trans
1-8	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Ac	MS (FAB) m/z 445 [(M+H) ⁺]	trans
1-9	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4,6-triF	MS (FAB) m/z 457 [(M+H) ⁺]	trans
1-10	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-SMe	MS (FAB) m/z 449 [(M+H) ⁺]	trans
1-11	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	6-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 205 (AcOEt)	cis
1-12	H	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 353 [(M+H) ⁺]	trans
1-13	2-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 371 [(M+H) ⁺]	trans
1-14	3-CN	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CN	MS (FAB) m/z 385 [(M+H) ⁺]	trans
1-15	2-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H) ⁺]	trans
1-16	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 197-199 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-17	3-CF ₃	CH	CH	3-Et	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 180-182 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-18	3-CF ₃	CH	CH	3-Pr	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H) ⁺]	
1-19	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 425 [(M+H) ⁺]	
1-20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Cyclohexyl	-	MS (FAB) m/z 409 [(M+H) ⁺]	trans
1-21	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	t-Bu	-	MS (FAB) m/z 349 [(M+H) ⁺]	trans
1-22	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Et	-	MS (FAB) m/z 355 [(M+H) ⁺]	trans
1-23	H	N	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 354 [(M+H) ⁺]	trans
1-24	3-F	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 175-176 (AcOEt-Hex)	trans
1-25	3-Br	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 179-180 (AcOEt-Hex)	trans

Ex.	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
1-26	3-OMe	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 174-176 (AcOEt-Hex)	trans
1-27	3-Me	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 197-198 (AcOEt)	trans
1-28	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	-	0	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 442 [(M+H)+]	trans
1-29	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	5-Me	2	1	CO	-	0	Ph	4-F	mp: 181-182 (i-Pr ₂ O)	cis
1-30	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 437 [(M+H)+]	trans
1-31	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	CO	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 449 [(M+H)+]	trans
1-32	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	0	-O-CH ₂ -Ph	-	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	trans
1-34	3-CF ₃	CH	CH	H	H	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 214-217 (CH ₂ Cl ₂)	
1-35	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 403 [(M+H)+]	trans
1-36	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-CF ₃	MS (FAB) m/z 471 [(M+H)+]	trans
1-37	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Cl	MS (FAB) m/z 437 [(M+H)+]	trans
1-38	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H)+]	trans
1-39	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-F	MS (FAB) m/z 421 [(M+H)+]	trans
1-40	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 417 [(M+H)+]	trans
1-41	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-OPh	MS (FAB) m/z 495 [(M+H)+]	trans
1-42	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-i-Pr	MS (FAB) m/z 445 [(M+H)+]	trans
1-43	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3,4-diF	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-44	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-45	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Br	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
1-46	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H)+]	trans
1-47	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3,5-diF	MS (FAB) m/z 439 [(M+H)+]	trans
1-48	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H)+]	trans
1-49	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	3-OMe	MS (FAB) m/z 433 [(M+H)+]	trans
1-50	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 387 [(M+H)+]	trans
1-51	3-CN	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 378 [(M+H)+]	trans
1-52	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 257-260 (i-Pr ₂ O)	trans
1-53	3-CF ₃	CH	CH	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-F	mp: 179-180 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-54	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diF	mp: 144-145 (AcOEt-i-Pr ₂ O)	
1-55	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	H	2	1	CO	-	1	Ph	2-CF ₃ , 4-F	mp: 146-148 (AcOEt-Hex)	
1-56	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-Br, 4-F	MS (FAB) m/z 465 [(M+H)+]	trans

表 7-2

Ex.	構造	DATA	備考
1-33		mp: 182 (AcOEt)	trans

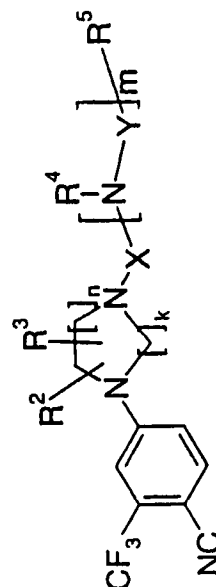
表 8



Ex.	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
2-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Thienyl	-	MS (FAB) m/z 409 [(M+H)+]	trans
2-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Furyl	-	MS (FAB) m/z 407 [(M+H)+]	trans
2-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	-	mp: 183 (AcOEt)	trans
2-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	trans
2-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	-	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	trans
2-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	6-Me	mp: 233-234 (AcOEt)	trans
2-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-OMe	mp: 174-176 (AcOEt)	trans
2-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2-CN	MS (FAB) m/z 428 [(M+H)+]	trans
2-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	5-CN	MS (FAB) m/z 429 [(M+H)+]	trans
3-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	(CH ₂) ₂	1	Ph	-	MS (FAB) m/z 431 [(M+H)+]	trans
3-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	1-Naphtyl	-	MS (FAB) m/z 467 [(M+H)+]	trans
3-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Pyrazine-2-yl	-	mp: 167 (AcOEt-Hex)	trans
3-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	CH ₂	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H)+]	trans
4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	2,4-diBr	MS (FAB) m/z 509, 511[(M+H)+]	trans
5-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-C(CH ₃) ₂ -	1	Ph	-	mp: 152.5-153.5 (AcOEt-Hex)	trans
5-2	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	-	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	

Ex.	R ²	R ³	k	n	X	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
5-3	3-Me	3-Me	2	1	CO	-	1	Pyrazine-2-yl	-	mp: 173-174 (AcOEt-Hex)	
6-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	2-Br	MS (FAB) m/z 482 [(M+H)+]	(2R, 5S)
6-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Pm	2-tBuOCONH-	MS (FAB) m/z 518 [(M+H)+]	(2R, 5S)
6-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	2-Im-1-yl	mp: 238-240 (AcOEt-Hex)	trans
6-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	4-Py	3-COPh	MS (FAB) m/z 508 [(M+H)+]	trans
6-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Isoxazol-3-yl	5-Me	MS (FAB) m/z 408[(M+H)+]	trans
6-6	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Ph	4-Im-1-yl	mp: >210 (EtOH)	trans 1 塩酸塩
6-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	1,3,4-Thiaziazol-2-yl	-	MS (FAB) m/z 411[(M+H)+]	trans
6-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Thiazol-2-yl	-	mp: 180-182 (AcOEt-Hex)	trans
6-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Im-2-yl	1-Me	mp: 190-192 (AcOEt-Hex)	trans
6-10	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Benzothiazol-6-yl	-	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
6-11	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Benzoimidazol-2-yl	-	MS (FAB) m/z 443 [(M+H)+]	trans
6-12	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Py	-	mp: 195-197 (AcOEt-EtOH)	trans
6-13	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	6-OMe	mp: 184-185 (AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
6-14	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	Tetrazol-5-yl	-	MS (FAB) m/z 417[(M+H)+]	trans
6-15	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	3-Py	2-NO ₂	MS (FAB) m/z 447 [(M-H)-]	trans
6-16	2-Me	5-Me	2	1	CO	-	1	2-Py	3-Me	mp: 119.5-121.0	trans 1 塩酸塩

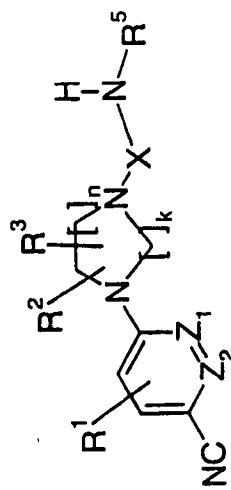
表 9



Ex	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
7-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	6-OMe	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
7-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	(CH ₂) ₂	1	Mor	-	MS (FAB) m/z 440 [(M+H)+]	trans
7-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	Tetrahydrofuran-2-yl	-	mp: 142-143.5 (AcOEt-Hex)	trans
7-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	COOEt	-	MS (FAB) m/z 413 [(M+H)+]	trans

Ex	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴	Y	m	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
7-5	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	(CH ₂) ₂	1	4-Py	-	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
7-6	2-Me	5-Me	2	1	CO		R4+R5:Thiomorpholino-4-yl				MS (FAB) m/z 413 [(M+H) ⁺]	trans
7-7	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	6-Cl	MS (FAB) m/z 452 [(M+H)+]	trans
7-8	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	2-Py	6-Cl	mp: 157-159 (AcOEt-Hex)	trans
7-9	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	3-Py	-	mp: 138-139 (AcOEt-Hex)	trans
7-10	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	Pyrazine-2-yl	-	mp: 118.5-120.5 (AcOEt-Hex)	trans
7-11	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	CH ₂	1	2-Py	3-Me	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
8-1	2-Me	2-Me	1	1	CO	H	-	1	Ph	4-F	mp: 199-200 (i-Pr ₂ O)	trans
8-2	H	H	1	3	CO	H	-	1	Ph	4-F	mp: 163-164 (i-Pr ₂ O)	
9	2-Me	5-Me	2	1	SO ₂	H	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 457 [(M+H)+]	trans
10	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-NH ₂	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	trans
11	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-NHCOMe	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
12-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	4-Py	2-COOH	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)-]	(2R, 5S)
12-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-COOH	MS (FAB) m/z 447 [(M+H)+]	trans
12-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	3-Py	6-COOH	MS (FAB) m/z 448[(M+H)+]	(2R, 5S)
13-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	4-Py	2-CONHMe	MS (FAB) m/z 461 [(M+H)+]	(2R, 5S)
13-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-CONHMe	MS (FAB) m/z 460 [(M+H)+]	trans
13-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-CONMe ₂	MS (FAB) m/z 474 [(M+H)+]	trans
13-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-CONH ₂	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	trans
14	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-SO ₂ NHMe	MS (FAB) m/z 496 [(M+H)+]	trans
15-1	2-Me	5-Me	2	1	CO	Me	-	1	Ph	4-F	MS (FAB) m/z 435 [(M+H)+]	trans
15-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	COMe	-	1	Ph	2,4-diF	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
15-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	Me	CH ₂	1	2-Py	-	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	trans
16-1	2-Me	5-Me	2	1	CO		R4+R5:1-oxo-thiomorpholino-4-yl				mp: 173-175 (AcOEt-Hex)	trans
16-2	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	Ph	4-SO ₂ Me	MS (FAB) m/z 481 [(M+H)+]	trans
16-3	2-Me	5-Me	2	1	CO	H	-	1	4-Py	2-SOMe	MS (FAB) m/z 466 [(M+H)+]	trans
16-4	2-Me	5-Me	2	1	CO	H		1	3-Py	6-SOMe	MS (FAB) m/z 482 [(M+H)+]	trans
16-5	2-Me	5-Me	2	1	CO		R4+R5:1,1-dioxo-thiomorpholino-4-yl				mp: 243-245 (AcOEt)	trans
17	2-Me	5-H	2	1	CO	-	-	0	O-CH ₂ -Ph	-	MS (FAB) m/z 404 [(M+H)+]	trans

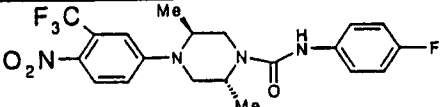
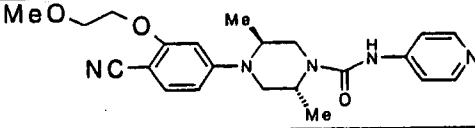
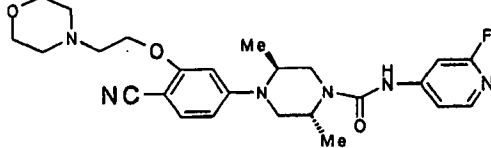
表 10



Ex	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	R ⁵	R ⁵ の置換基	DATA	備考
18-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Cl	mp:212-214(AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	-	mp:>200(EtOH-i-Pr ₂ O)	(2R, 5S) 1 塩酸塩
18-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-COOMe	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CF ₃	mp:181-183(AcOEt-Et ₂ O)	(2R, 5S)
18-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-F	mp:163-165(AcOEt-Hex)	(2R, 5S)
18-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-SMe	MS (FAB) m/z 450 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-7	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CN	mp:220-222(AcOEt)	(2R, 5S)
18-8	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-9	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-CF ₃	MS (FAB) m/z 472 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-10	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	-	mp:179-184(EtOH)	trans 1 塩酸塩
18-11	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	OCH ₂ CF ₃	MS (FAB) m/z 502[(M+H)+]	(2R, 5S)
18-12	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	2-OPh	MS (FAB) m/z 496 [(M+H)+]	trans
18-13	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-tBu	mp:175-177(AcOEt-Hex)	trans
18-14	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-SMe	MS (FAB) m/z 450 [(M+H)+]	trans
18-15	3-CF ₃	CH	CH	H	H	2	1	CO	4-Py	2-F	mp:>200(AcOEt)	
18-16	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-OMe	MS (FAB) m/z 434 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-17	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Me	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-18	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Cl	mp:213-215(AcOEt-Hex)	(2S, 5R)
18-19	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	-	mp:>200(i-Pr ₂ O)	(2S, 5R) 1 塩酸塩
18-20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	5-Cl	MS (FAB) m/z 438 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-21	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-Me	MS (FAB) m/z 418 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-22	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-OCH ₂ CF ₃	MS (FAB) m/z 502 [(M+H)+]	(2R, 5S)

Ex	R ¹	Z ₁	Z ₂	R ²	R ³	k	n	X	R ⁴	R ⁵ の置換基	DATA	備考
18-23	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2,6-diMe	MS (FAB) m/z 432 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-24	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-i-Pr	mp: 171-174 (AcOEt-Hex)	trans
18-25	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	2-F	MS (FAB) m/z 422 [(M+H)+]	trans
18-26	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CO ₂ Me	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans
18-27	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-NMeAc	MS (FAB) m/z 475 [(M+H)+]	trans
18-28	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	2-Qy	-	MS (FAB) m/z 454 [(M+H)+]	(2R, 5S)
18-29	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Benzofurazanyl	-	MS (FAB) m/z 444 (M+)	(2R, 5S)
19-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-OMe, 6-Me	MS (FAB) m/z 448 [(M+H)+]	(2R, 5S)
19-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-c-Pr, 6-OMe	MS (FAB) m/z 474 [(M+H)+]	trans
19-3	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Mor	mp: 235-247 (EtOH-AcOEt)	trans 1 塩酸塩
19-4	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Et, 6-OMe	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans
19-5	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-O-i-Pr	MS (FAB) m/z 462 [(M+H)+]	trans 1 塩酸塩
19-6	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-(4-Mor-(CH ₂) ₂ -O)-	MS (FAB) m/z 533 [(M+H)+]	(2R, 5S) / 2 塩酸塩
20	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Ac	MS (FAB) m/z 446 [(M+H)+]	(2R, 5S)
21	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NH ₂	MS (FAB) m/z 420 [(M+H)+]	(2R, 5S)
22-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NHAc	mp: 191-193 (AcOEt-Hex)	trans
22-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Pm	2-NHSO ₂ Me	mp: 172-174 (AcOEt)	trans
23-1	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-NH ₂	mp: 208-211 (AcOEt-Hex)	trans
23-2	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-NH ₂	MS (FAB) m/z 419 [(M+H)+]	(2R, 5S)
24	3-CF ₃	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-SO ₂ NH ₂	mp: 147-153 (EtOH)	trans
25	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-OMe		trans
26	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-Et		trans
27	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	4-Py	2-F		trans
28	3-Cl	CH	CH	2-Me	5-Me	2	1	CO	3-Py	6-CF ₃		trans

表 10-2

Ex.	構造	DATA	備考
1-33		mp: 182 (AcOEt)	trans
2-10		MS (FAB) m/z 410 [(M+H)+]	trans 1 塩酸塩
18-30		MS (FAB) m/z 483[(M+H)+]	trans 1 塩酸塩

発明の効果

本発明化合物はアンドロゲン受容体に特異的に結合し、強力な抗アンドロゲン作用を有する。また血中の性ホルモンへの影響が少なく、強力な抗アンドロゲン剤として有用な化合物である。

従って、本発明化合物は前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、さ瘡、脂漏等の治療又は予防剤として有用である。

本発明化合物の有用性は、下記の試験方法により確認されている。

ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性の評価

(1) ラット前立腺細胞質分画の調製

精巣摘出 24 時間後の 20 週齢雄性 Wistar ラットから腹側前立腺を摘出した。ホモジナイズ後、800×g×20 分間遠心分離後、上清をさらに 223,000×g×60 分間遠心分離し、上清を回収し細胞質分画を得た。

(2) 前立腺細胞質アンドロゲン受容体に対する³H-ミボレロンの特異的結合の測定

(1) で得た細胞質分画をタンパク濃度で 1mg/ml に調製したものをラット アンドロゲン受容体溶液とした。ラット アンドロゲン受容体溶液 400 μl に³H-ミボレロン、トリアムシノロン アセテート、ジメチルスルホキシド(DMSO)を最終濃度でそれぞれ 1nM, 1 μM, 5%となるよう加え最終容量を 0.5ml とした。4℃で 18 時間

静置した後、0.05% デキストラン-T70 および 0.5% ダルコ G-60 を含む溶液 500 μ l を加え混合し、4°C で 15 分間静置した後に遠心分離して上清を回収した。回収した上清 600 μ l にバイオフィロー 5ml を加え混合後、放射活性を測定し、ラット アンドロゲン受容体への³H-ミボレロンの総結合量を求めた。非特異的結合量は、上記の DMSO の代わりに非標識のミボレロンを含む DMSO 溶液を非標識ミボレロン最終濃度が 40 μ M となるよう加え、上記と同様にして求めた。総結合量と非特異的結合量との差をアンドロゲン受容体に結合した特異的結合量とした。

(3) ³H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性

本発明化合物を含む DMSO 溶液を濃度を変えて³H-ミボレロンと同時に加え、(2)と同様に反応させ、本発明化合物が存在した場合のラット アンドロゲン受容体に結合した³H-ミボレロンの特異的結合量を求めた。この値と(2)で求めた値より、³H-ミボレロンの特異的結合に対する本発明化合物の阻害活性の IC₅₀ を求めた。さらに IC₅₀ から解離常数 Ki を Cheng and Prusoff の式*により求めた。

*:Cheng Y.C. and Prusoff W.H., Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which cause 50% inhibition of an enzymatic reaction., Biochem.pharmacol., 22, 3099(1973)

以下の表に本発明化合物の実験結果を示す。

表 1 1

化合物		ラット アンドロゲン受容体に対する結合活性 (Ki=nM)
実施例	6-1	7.56
	6-13	3.58
	13-1	1.91
	18-4	5.01
	18-7	6.66
	18-8	15.6
	21	1.81

上記試験結果より、本発明化合物は特異的にアンドロゲン受容体と結合し、アンドロゲンとアンドロゲン受容体との結合を阻害することが確認された。

成熟雄性ラットに対する前立腺縮小作用

10週令の雄性 Wistarラットに対して、本発明化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し 1 日 1 回 15 日間連続経口投与した。最終投与 6 時間後、腹側前立腺の湿重量を測定し、本発明化合物の前立腺縮小作用を検討した。

本発明化合物の前立腺縮小作用は、本発明化合物を投与した群を試験群、メチルセルロースのみを投与した群を対照群、投与直前に去勢しその後メチルセルロースのみを投与した群を去勢群として、以下の計算式により算出した。

$$\text{縮小率 (\%)} = 100 (B - A) / (B - C)$$

A : 試験群の腹側前立腺湿重量

B : 対照群の腹側前立腺湿重量

C : 去勢群の腹側前立腺湿重量

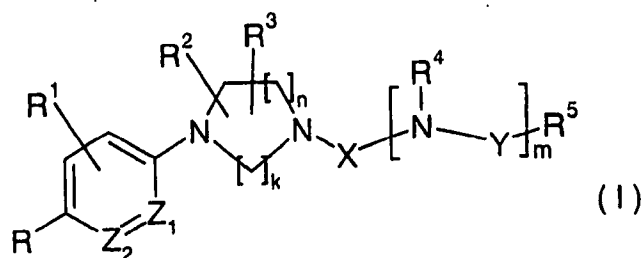
これにより求めた縮小率から直線回帰法により ED₅₀ 値を算出した。

上記試験結果により、表 11 に示した化合物の ED₅₀ は 0.3~11mg/kg であり、現在使用されている抗アンドロゲン剤の中で最も強力な作用を有するピカルタミドよりも約 2~60 倍の活性を示した。

従って、本発明化合物は強力なアンドロゲン受容体阻害作用及び非常に優れた成熟雄性ラットの前立腺縮小作用を有し、アンドロゲンが増悪因子となる前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、禿頭症、ざ瘡、脂漏等の疾患の治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1) で示されるシアノフェニル誘導体又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R : シアノ又はニトロ基

R¹ : 水素原子, ハロゲン原子, シアノ, ハロゲノ低級アルキル, ニトロ, カルボキシル, 低級アルキル, R⁶-A-, R⁷-S(O)_p-, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基

R², R³, R⁴ : 同一又は異なって水素原子, 低級アルキル基, 1又は2個の低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基, 低級アルキル-C(=O)-又は低級アルキル-O-C(=O)-基
なお, R², R³は環上の任意の炭素原子に結合する。

R⁵ : 低級アルキル, アリール-低級アルキル-O-, カルボキシル, 低級アルキル-O-C(=O)-, 低級アルキル基で1又は2置換されていてもよいアミド, 又は置換基を有していてもよいアリール, ヘテロ環, 若しくはシクロアルキル基, 若しくはN(R¹³)R¹⁴-低級アルキル-O-
但し, m=1のとき, R⁴とR⁵が一体となって他のヘテロ原子を有していてもよい5又は6員ヘテロ環を形成しても良い

R⁶ : ハロゲノ低級アルキル, アリール, 又は, N(R⁹)R¹⁰, OH若しくは低級アルキル-O-で置換されていてもよい低級アルキル

R⁷ : 低級アルキル, アリール, 又はN(R¹¹)R¹²-

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ : 水素, 低級アルキル,
又はアリール

但し, R⁶及びR⁸, R⁹及びR¹⁰, 又はR¹³及びR¹⁴はそれぞれ一体となって他のヘテロ原子を有していてもよく置換基を有していてもよい含窒素シクロアルキルを形成することができる

k 又は n : 1, 2 又は 3

m : 0 又は 1

p : 0, 1 又は 2

A : 酸素原子, 又は NR^8

X = $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基

Y : 結合, 低級アルキレン, $-\text{C}(=\text{O})-$, 又は $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基

但し, R^5 が低級アルキル基のときは, Y は低級アルキレン以外の基を示す。

Z_1 又は Z_2 : 同一又は異なって CH 又は窒素原子

但し, R^1 が水素原子のときは, R^2 , R^3 の少なくとも一方は低級アルキルである。))

2. R がシアノ基である請求の範囲第 1 項記載のシアノフェニル誘導体又はその塩
3. R^1 がハロゲン原子, シアノ, ハロゲノ低級アルキル, ニトロ又は低級アルキル- $\text{O}-$; R^2 , R^3 : 少なくとも一方は低級アルキル基; R^4 : 水素原子, 又は低級アルキル基; R^5 : 置換基を有していてもよいアリール, ヘテロ環, 若しくはシクロアルキル基; k は 2, n は 1; m は 1; X は $-\text{C}(=\text{O})-$ 基; Y は結合; Z_1 又は Z_2 は共に CH を意味する請求の範囲第 2 項記載のシアノフェニル誘導体又はその塩
4. R^5 の置換基を有していてもよいアリール, ヘテロ環, 若しくはシクロアルキル基の置換基が, ハロゲン原子, ハロゲノ低級アルキル, 低級アルキル, 低級アルキル- $\text{O}-$, 低級アルキル- $\text{S}-$, 低級アルキル- $\text{S}(\text{O})-$, 低級アルキル- $\text{S}(\text{O})_2-$, 1 又は 2 個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル, ハロゲノ低級アルキル- $\text{O}-$, シアノ, ニトロ, オキソ($=\text{O}$), 低級アルキル- $\text{C}(=\text{O})-$, アリール- $\text{C}(=\text{O})-$, 1 又は 2 個の低級アルキル若しくは低級アルキル- $\text{C}(=\text{O})-$ 若しくは低級アルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ で置換されていてもよいアミノ, アリール- $\text{O}-$, アミノ- $\text{O}-$, 低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル, カルボキシル, 低級アルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, ヘテロ環又は OH 基からなる群から選択される基である請求の範囲第 3 項記載のシアノフェニル誘導体。
5. (2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - N - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 2,5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキ

サミド；(2 R, 5 S) - N - (2 - アミノ - 4 - ピリミジル) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド；(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - N - (6 - トリフルオロメチル - 3 - ピリジル)ピペラジン - 1 - カルボキサミド；(2 R, 5 S) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド；(2 R, 5 S) - N - (2 - ブロモ - 4 - ピリジル) - 4 - (4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミドから選択される化合物又はその塩。

6. 請求の範囲 1 記載のシアノフェニル誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。
7. 抗アンドロゲン剤である請求の範囲 6 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05149

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D213/74, 84, 233/88, 215/38, 401/04, 12, 405/12, 409/12, 413/12,
417/12, 295/18, 22, 243/08, 241, 08, 06,
A61K31/415, 47, 55, 495, 54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D213/74, 84, 233/88, 215/38, 401/04, 12, 405/12, 409/12, 413/12,
417/12, 295/18, 22, 243/08, 241, 08, 06,
A61K31/415, 47, 55, 495, 54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	RAVI, R. ; SIVARAMAKRISHAN, H. ; NAGARAJAN, K. Nucleophilic Substitutions on 3-Chloro-4-fluoronitrobenzene. Indian. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., Vol. 36B, No. 4, pages 347-348 (1997) (see compound 8.)	1 2-7
X A	OGAWA, H. ; TAMADA, S. ; FUJIOKA, T. ; TERAMOTO, S. ; KONDO, K. ; YAMASHITA, S. ; YABUUCHI, Y. ; TOMINAGA, M. ; NAKAGAWA, K. Studies on Positive Inotropic Agents. VI. Synthesis of 1-Aromatic Ring Substituted 4- (3,4-Dimethoxybenzoyl) - piperazine derivatives. Chem. Pharm. Bull., Vol. 36, No. 7, pages 2401-2409 (1988) (see compound VII on pages 2402, 2406.)	1 2-7
X A	MIYAMOTO, T. ; EGAWA, H. ; MATSUMOTO, J. Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. VIII. An Alternative Synthesis of Enoxacin via Fluoronicotinic Acid Derivatives. Chem. Pharm. Bull., Vol. 35, No. 6, pages 2280-2285 (1987) (see compound 12b on pages 2282-2284)	1, 2 3-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
08 December, 1999 (08.12.99)

Date of mailing of the international search report
21 December, 1999 (21.12.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05149

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	AGRAWAL, V. K. ; SHARMA, S. Studies in Potential Filaricides: Part XV-Synthesis of 1- Acyl/aryl-4-substituted-piperazines as Dethylcarbamazine analogs. Indian. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., Vol. 23B, No. 7, pages 650-654 (1984) (see compounds 33,34)	1 2-7
X A	Chemical Abstracts, Vol. 97, Abstract No. 97:109953 (1981) ZHANG, X. ; LI, G. ; DAI, Z. ; QIAN, Y. ; CHEN, L. Synthesis and Antimalarial Effects of Some Derivatives of 2, 4-Diamino-6-Substituted Piperazinylquinazolines. Xaozue Xuebao, Vol. 16, No. 6, pages 415-424 (1981) Registry No.82596-31-4 1-(3-cyano-4-nitrophenyl)-4-(methylsulphenyl)- piperazine, Registry No.82596-32-5 1-(3-cyano-4-nitrophenyl)-4-[(4-methylfonyl)- sulfonyl] piperazine	1 2-7
X A	JP, 63-44572, A (PFIZER LTD.), 25 February, 1988 (25.02.88), (page 11, upper right column, 1-acetyl-4-nitro-3-methylphenyl)piperazine) & EP, 257864, A & US, 4797401, A	1 2-7
X A	WO, 97/03054, A1 (SANDOZ LTD.), 30 January, 1997 (30.01.97), (see Example 28) & EP, 839136, A & US, 5885988, A & AU, 9666120, A	1,6 2-5,7
X A	WO, 95/17471, A1 (ZENECA LTD.), 29 June, 1995 (29.06.95), (Example 1(2)Acetylation compounds) & US, 5453495, A & AU, 9511151, A	1 2-7
X A	EP, 23569, A1 (THOMAE, DR. KARL, GMBH), 11 February, 1981 (11.02.81), (specification, page 51 2-[4-(2-Furoyl)piperazino] -5-nitro-benzoic acid) & AU, 8060362, A	1,2-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁸ C07D213/74, 84, 233/88, 215/38, 401/04, 12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 295/18, 22, 243/08, 241, 08, 06, A61K31/415, 47, 55, 495, 54

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ⁸ C07D213/74, 84, 233/88, 215/38, 401/04, 12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 295/18, 22, 243/08, 241, 08, 06, A61K31/415, 47, 55, 495, 54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	RAVI, R.; SIVARAMAKRISHNAN, H.; NAGARAJAN, K. Nucleophilic Substitutions on 3-Chloro-4-fluoronitrobenzene. Indian. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., Vol. 36B, No. 4, p. 347-348 (1997) (化合物 8 を参照。)	1 2-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 12. 99

国際調査報告の発送日

21.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

印

4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	OGAWA, H. ; TAMADA, S. ; FUJIOKA, T. ; TERAMOTO, S. ; KONDO, K. ; YAMASHITA, S. ; YABUUCHI, Y. ; TOMINAGA, M. ; NAKAGAWA, K. Studies on Positive Inotropic Agents. VI. Synthesis of 1-Aromatic Ring Substituted 4-(3,4-Dimethoxybenzoyl)- piperazine derivatives. Chem. Pharm. Bull., Vol. 36, No. 7, p. 2401-2409 (1988) (p. 2402, 2406の化合物VIIを参照。)	1 2-7
X A	MIYAMOTO, T. ; EGAWA, H. ; MATSUMOTO, J. Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. VIII. An Alternative Synthesis of Enoxacin via Fluoronicotinic Acid Derivatives. Chem. Pharm. Bull., Vol. 35, No. 6, p. 2280-2285 (1987) (p. 2282-2284のCompd. 12bを参照。)	1, 2 3-7
X A	AGRAWAL, V. K. ; SHARMA, S. Studies in Potential Filaricides: Part XV-Synthesis of 1-Acyl/Aryl-4-substituted-piperazines as Dethylcarbamazone Analogues. Indian. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., Vol. 23B, No. 7, p. 650-654 (1984) (Compd 33, 34を参照。)	1 2-7
X A	Chemical Abstracts, Abstract No. 97:109953 (1982) ZHANG, X. ; LI, G. ; DAI, Z. ; QIAN, Y. ; CHEN, L. Synthesis and Antimalarial Effects of Some Derivatives of 2,4-Diamino-6-Substituted Piperazinylquinazolines. Yaoxue Xuebao, Vol. 16, No. 6, p. 415-424 (1981) Registry No. 82596-31-4 1-(3-cyano-4-nitrophenyl)-4-(methylsulfonyl)- piperazine, Registry No. 82596-32-5 1-(3-cyano-4-nitrophenyl)-4-[(4-methylphenyl)- sulfonyl]piperazine	1 2-7
X A	JP, 63-44572, A (PFIZER LTD.) 25. 2月. 1988 (25. 02. 88) (第 1 1 頁右上欄の1-アセチル-4-ニトロ-3-メチルフェニル) ピペ ラジンを参照。) &EP, 257864, A &US, 4797401, A	1 2-7
X A	WO, 97/03054, A1 (SANDOZ LTD.) 30. 1月. 1997 (30. 01. 97). (実施例 2 8 を参照。) &EP, 839136, A &US, 5885988, A &JP, 11-509197, A	1, 6 2-5, 7
X A	WO, 95/17471, A1 (ZENECA LTD.) 29. 6月. 1995 (29. 06. 95) (Example 1(2) Acetylationの生成物を参照。) &US, 5453495, A &AU, 9511151, A1	1 2-7

C欄の続き

引用文献のカテゴリー X 請求の範囲1
 Y 2-7

EP, 23569, A1 (THOMAE, DR. KARL, GMBH) 11. 2月. 1981 (11. 02. 81)
(明細書第 5 1 頁の2-[4-(2-Furoyl)piperazino]-5-nitro-benzoesaureを参照。)
&AU, 8060362, A1